

Année 1970

Nº 10

THÈSE

pour le

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'État)

PAR

Jackie LENARD

né le 13 mars 1939, à Désertines (Allier)

PRÉSENTÉE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 19 MARS 1970

HYPERTENSION ARTÉRIELLE PULMONAIRE PRIMITIVE FAMILIALE

à propos de six observations

Président : M. JALLUT, Professeur

Membres du Jury :

MM. MOLINA, Professeur
PIGNIDE, Professeur
RAYNAUD, Professeur Agrégé



Digitized by the Internet Archive
in 2026

THÈSE

pour le

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'État)

PAR

Jackie LENARD

né le 13 mars 1939, à Désertines (Allier)

PRÉSENTÉE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 19 MARS 1970

HYPERTENSION ARTÉRIELLE PULMONAIRE

PRIMITIVE FAMILIALE

à propos de six observations

Président : M. JALLUT, Professeur

Membres du Jury :

} MM. MOLINA, Professeur
PIGNIDE, Professeur
RAYNAUD, Professeur Agrégé

Université de Clermont
FACULTÉ MIXTE DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

Doyen : G. MEYNIEL

Assesseur : M. COULET

Doyen honoraire : M. CUVELIER

Directeur honoraire : M. MERLE

Professeurs honoraires : M^{me} BLANQUET, M. BUREAU, M. POMME,
M. WILLEMIN-CLOG.

I - Professeurs Titulaires

- MM. BARRIER. — Clinique Chirurgicale A.
BASTIDE. — Chimie Biologique et Pharmacodynamie.
BAUDON. — Clinique Obstétricale.
BERGER. — Chimie Analytique.
BERGERON. — Pathologie Médicale.
COULET. — Botanique et Microbiologie.
CUVELIER. — Hydrologie et Climatologie.
DASTUGUE. — Biochimie Médicale.
DAUPHIN. — Chimie Pharmaceutique et Toxicologie.
DELAGE. — Anatomie Pathologique.
FEBVRE. — Pharmacie Galénique.
GERMAIN. — Clinique Chirurgicale B.
GRAS. — Clinique Médicale A.
JACQUEMET. — Technique Chirurgicale.
JALLUT. — Séméiologie Médicale.
LATAIX. — Pathologie Chirurgicale.
MERCIER. — Anatomie.
MEYNIEL. — Biophysique Médicale.
MOLINA. — Clinique Pneumo-Phtisiologique.
PETIT. — Médecine Légale et Médecine Sociale.
POROT. — Clinique Neurologique et Psychiatrique.
POURRAT. — Matière Médicale.
- Mlle RAMPON. — Thérapeutique.
ROUHER. — Clinique Ophtalmologique.
TERRASSE. — Clinique Médicale B.
THIEBLOT. — Physiologie.
THOMAS. — Clinique Oto-Rhino-Laryngologique.
TRONCHE. — Pharmacie Chimique.
TURCHINI. — Histologie et Embryologie.
VAURS. — Bactériologie et Hygiène.

II - Professeurs Titulaires à titre personnel

- MM. ALFIERI. — Biophysique Médicale.
CHAMPEIX. — Médecine Légale et Médecine du Travail.
VIALLET. — Electro-Radiologie.



III - Professeurs sans Chaire

- Mlle CHATONIER. — Chimie Minérale et Minéralogie.
MM. CLUZEL. — Bactériologie.
DUCHENE-MARULLAZ. — Physiologie.
Mme GAILLARD. — Physique Pharmaceutique.
MM. MENUT. — Pédiatrie et Puériculture.
PIGNIDE. — Médecine Générale.

IV - Maîtres de Conférences Agrégés

- MM. ANDRAUD. — Toxicologie.
COUQUELET. — Pharmacie Chimique.
Mmes MOINADE. — Médecine Générale et Thérapeutique.
PETIT. — Chimie Analytique.
POURRAT. — Matière Médicale.
MM. RAYNAUD. — Pédiatrie.
VENRIES DE LAGUILLAUMIE. — Anatomie Pathologique.

V - Agrégés

- MM. FOURRIER. — Orthopédie.
HOUDARD. — Chirurgie Générale.
JANNY. — Neuro-Chirurgie.
RENARD. — Pneumo-Phtisiologie.
TOURNILHAC. — Neurologie et Psychiatrie.

VI - Délégués dans les fonctions de Maîtres de Conférences

- MM. BOUCHER. — Physiologie.
GENTOU. — Biochimie Médicale.
MALET. — Histologie et Embryologie.
MARCHEIX. — Médecine Générale et Thérapeutique.
PLAGNE. — Cancérologie.

Attaché principal : M. BERTHON.

Conservateur de la bibliothèque : M. ARCHIMBAUD.

La Faculté décide que les opinions émises dans les travaux et mémoires présentés à l'occasion d'une soutenance de thèse de Doctorat en Médecine ou en Pharmacie doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner ni approbation, ni improbation (Délibération en date du 6 juin 1956).

A MES GRANDS-PARENTS

A MA FEMME

A JEAN-DOMINIQUE

A MES PARENTS

A MES BEAUX-PARENTS

A TOUTE MA FAMILLE

A MES AMIS.

A NOTRE PRÉSIDENT DE THÈSE

Monsieur le Professeur JALLUT

*Professeur de Séméiologie Médicale
Médecin des hôpitaux
Chevalier des Palmes Académiques.*

Nous avons eu le privilège d'effectuer dans son service un semestre d'externat qui nous a appris à aimer la cardiologie.

Nous lui devons beaucoup, et le prions d'accepter l'expression de notre très respectueux attachement.

A NOTRE JURY DE THÈSE

Monsieur le Professeur MOLINA

Professeur de Clinique Pneumo-phtisiologique

Médecin des hôpitaux

Chevalier des Palmes Académiques

Il fut notre maître à la Faculté et dans les hôpitaux. Nous avons pu admirer son esprit toujours en éveil, son autorité, son dévouement au malade.

Nous le prions d'accepter notre profonde reconnaissance.

Monsieur le Professeur PIGNIDE

Professeur (Médecine générale et thérapeutique)

Médecin des hôpitaux

Chevalier des Palmes Académiques

Nous avons pu apprécier la grande qualité de son enseignement au lit du malade, sa gentillesse et sa simplicité.

Qu'il nous permette de lui témoigner notre sincère reconnaissance.

Monsieur le Professeur Agrégé RAYNAUD

Maître de Conférences Agrégé (Pédiatrie)

Médecin des hôpitaux

Nous sommes heureux qu'il ait accepté de juger ce travail. Qu'il trouve ici l'expression de notre respect et de notre gratitude.

A Monsieur le Docteur MARCHEIX

Maître de Conférences Délégué (Médecine générale)

En témoignage de notre profond respect et
de notre reconnaissance.

A tous nos Maitres de la FACULTÉ DE MÉDECINE et de PHARMACIE
de CLERMONT-FERRAND.

En gage de vive reconnaissance pour l'enseignement que nous avons reçu d'eux.

A NOS MAITRES DE LA FACULTÉ DE LYON

Monsieur le Professeur FROMENT

Nous le remercions ici de nous avoir accepté au nombre de ses élèves et de la formation qu'il nous a donnée.

Nous le prions d'accepter ce témoignage de notre profonde reconnaissance.

Monsieur le Professeur GONIN

Il a eu la bienveillance de nous accueillir dans son service et de guider nos premiers pas, dans le cadre du diplôme de cardiologie.

Nous le remercions de l'enseignement qu'il nous a donné et le prions d'accepter l'expression de notre profonde gratitude.

Monsieur le Professeur DELAHAYE

Lors de ses cours magistraux du diplôme de cardiologie, nous avons pu admirer ses qualités didactiques, ses très grandes connaissances et sa constante disponibilité envers ses étudiants.

Qu'il trouve ici l'expression de notre respect et de notre grande gratitude.

Au Docteur DELAYE

Nous le remercions de l'extrême gentillesse avec laquelle il nous a guidé de ses conseils et de ses grandes connaissances et nous lui exprimons notre profonde gratitude.

Au Docteur LOIRE

Grâce à qui l'étude anatomique précise de nos observations personnelles a été faite.

Nous l'en remercions très vivement.

Au Docteur AGÉ

Que nous remercions pour l'aide précieuse qu'elle nous a apportée dans la réalisation de ce travail.

Au Docteur GIRARD

Qui rédigea avec nous une des observations de ce travail, recueillie dans le service du Professeur TOLOT.

Avec nos vifs remerciements.

INTRODUCTION

Cette étude traite de l'hypertension artérielle pulmonaire primitive, de type familial.

Après un bref rappel du syndrome hypertension pulmonaire, les conditions dans lesquelles le diagnostic d'hypertension pulmonaire primitive peut être fait, seront étudiées.

A l'aide de six observations personnelles et de celles publiées dans la littérature, nous verrons le tableau clinique, l'évolution, les données anatomiques et histologiques de ces formes familiales et l'apport de l'étude génétique.

Enfin, nous évoquerons les problèmes étiologiques.

CHAPITRE I

LE SYNDROME HYPERTENSION PULMONAIRE

Le concept d'hypertension pulmonaire repose sur une notion manométrique, on dit qu'il y a hypertension pulmonaire lorsque la pression artérielle pulmonaire dépasse 25 mm Hg pour la pression systolique et 15 mm Hg pour la pression moyenne. Cette élévation de la pression artérielle pulmonaire, quelle que soit sa cause et à partir d'un certain taux, est responsable d'un ensemble de signes qui constituent le syndrome hypertension pulmonaire.

I - ETUDE CLINIQUE

Ce syndrome repose essentiellement sur une tétrade à quatre composantes :

- fonctionnelle : syndrome d'effort dont la dyspnée est l'élément essentiel ;
- physique : éclat du deuxième bruit au foyer pulmonaire et éventuellement souffle d'insuffisance pulmonaire ;
- radiologique : augmentation de calibre des artères pulmonaires ;
- électrique : hypertrophie ventriculaire droite et éventuellement auriculaire droite.

I) La symptomatologie fonctionnelle

- La dyspnée d'effort : symptôme le plus fréquent et le plus précoce, d'aggravation rapide, survenant très vite pour des efforts minimes, de type suffocant. Elle s'accompagne souvent alors de sensations d'éblouissement, de vertiges, voire de lipothymies. Sous cette forme, elle ne s'observe que dans les hypertensions artérielles pulmonaires sévères, mais elle est loin d'y être constante. Il s'agit souvent d'un essoufflement banal à l'effort qui peut être mis sur le compte de la cardiopathie causale. La dyspnée au repos est possible, mais est plus rare et toujours tardive.

- L'angor d'effort doit être distingué de l'hépatalgie d'effort et dissocié des cas où la douleur persiste en dehors de l'effort. Il est assez rare et ne s'observe que dans les fortes hypertensions. Il peut être en tous points banal, mais, plus souvent, il s'associe à la dyspnée d'effort, à un état lipothymique, à une inefficacité inconstante de la trinitrine.
- La syncope d'effort est moins fréquente que l'angor (2 %), souvent précédée d'une sensation de suffocation, voire de striction thoracique (Soulié et Coll.). Parfois la syncope survient au repos (Kuida et Coll.). La lipothymie d'effort avec vertiges et éblouissements est plus fréquente. La faiblesse, la fatigabilité à l'effort sont plus rarement notées, pouvant aller jusqu'à la sensation d'épuisement.
- Les hémoptysies survenant en dehors de toute hypertension capillaire, de toute infection pulmonaire sont très rares, surtout si l'on écarte celles qui relèvent d'un infarctus pulmonaire intercurrent.
- Les troubles de la voix sont possibles : voix bi-tonale, rauçité, voire aphonie.

II) La symptomatologie physique

- Cyanose, de fréquence variable, fonction de l'étiologie de l'hypertension pulmonaire, de son degré, de la présence ou non d'une insuffisance ventriculaire droite plus ou moins avancée.
- Turgescence permanente des jugulaires avec existence d'une grande onde a sur le pouls jugulaire (Wood).
- Soulèvement systolique de la paroi thoracique au niveau du deuxième, troisième espace intercostal gauche, inconstant et non pathognomonique.
- Éclat du deuxième bruit au foyer pulmonaire, très fréquent et qui prend une valeur d'orientation lorsqu'il est vibrant.
- Dédoublement du deuxième bruit au foyer pulmonaire, en l'absence de bloc de branche droit, avec composante pulmonaire claquée.
- Un bruit protosystolique éclatant et bref, appelé « click », est possible.
- L'existence d'un souffle ne prend de valeur qu'en l'absence de cardiopathie valvulaire ou congénitale associée : souffle systolique, de tonalité rude, dans la région endapexienne ou le long du bord gauche du sternum, inconstant ; souffle diastolique d'intensité faible au foyer pulmonaire, indice d'une insuffisance pulmonaire (souffle de Graham Steel), inconstant lui aussi.

III) Les signes radiologiques

- Augmentation de calibre du tronc de l'artère pulmonaire avec arc moyen gauche rectiligne ou convexe, avec, parfois, une voussure localisée à sa partie supérieure ; cet aspect n'est, cependant, ni constant (il peut manquer dans de fortes hypertensions pulmonaires), ni pathognomonique.
- Augmentation de calibre des branches hilaires de l'artère pulmonaire, qui s'apprécie mieux à droite qu'à gauche.
- Augmentation de la transparence pulmonaire à la périphérie, par disparition du réseau artériel distal, dans les fortes hypertensions pulmonaires avec résistances artériolaires élevées. Ce caractère « avasculaire » de la périphérie des champs pulmonaires peut être le seul signe d'une hypertension pulmonaire sévère.
- Augmentation globale du volume du cœur, surtout dans les fortes hypertensions artérielles pulmonaires.
- L'angiographie, outre les précisions sur le diagnostic de la maladie causale, montre d'une part la dilatation des branches proximales de l'artère pulmonaire, d'autre part le calibre filiforme des artères distales, donnant un aspect en rameau d'hiver, témoin de l'obstruction ou de la vasoconstriction des artères pulmonaires.

IV) Les signes électriques

Ce sont ceux d'une hypertrophie auriculaire et ventriculaire droite. Ils sont parmi les plus constants et les plus fidèles d'une hypertension artérielle pulmonaire lorsque les diagnostics de sténose pulmonaire ou de cardiopathie à gros shunt artério-veineux ont pu être éliminés. Il existe un parallélisme certain entre le degré d'hypertension artérielle pulmonaire et la fréquence ou la netteté des signes d'hypertrophie ventriculaire droite. L'inversion du rapport R/S en V' avec grande amplitude de l'onde R dans la même dérivation, les signes électriques dits de prépondérance ventriculaire droite, la déviation axiale de QRS au-delà de 120° sont nettement plus fréquents dans les hypertensions artérielles pulmonaires sévères.

Tels sont les éléments du syndrome clinique d'hypertension artérielle pulmonaire. Dans les cas litigieux ou lorsque l'étiologie de cette hypertension n'apparaît pas évidente, le cathétérisme précise le degré de l'hypertension, renseigne sur la valeur de la pression capillaire, essentielle pour définir le type de l'hypertension ; il n'est d'ailleurs pas toujours possible de mesurer la pression capillaire lorsque la résistance artériolaire est très élevée. Au cours du cathétérisme, la mesure du débit cardiaque est nécessaire, permettant la mesure de la résistance artériolaire pulmonaire.

II - EVOLUTION

L'évolution de ce syndrome hypertension pulmonaire est difficile à schématiser car elle est fonction de l'étiologie, du degré de l'hypertension pulmonaire, surtout de sa réversibilité ou non, c'est-à-dire de l'existence ou non de modifications anatomiques importantes au niveau des artérioles pulmonaires.

Après des modalités diverses, évolution aiguë, sub-aiguë, chronique, l'évolution commune est l'insuffisance ventriculaire droite, souvent hâtée par des infections respiratoires.

III - ETIOLOGIE

Ce syndrome hypertension pulmonaire est connu depuis longtemps et répond à de nombreuses étiologies. On peut citer parmi les plus importantes : les affections valvulaires, hypertension pulmonaire des mitraux (rétrécissement mitral, insuffisance mitrale) ; et des aortiques ; les cardiopathies congénitales (communication interventriculaire, persistance du canal artériel, communication interauriculaire) ; le cœur pulmonaire chronique des bronchopneumopathies.

CHAPITRE II

HYPERTENSION ARTERIELLE PULMONAIRE PRIMITIVE

Par la suite, ce syndrome hypertension pulmonaire a été isolé en tant qu'hypertension artérielle pulmonaire primitive, c'est-à-dire maladie caractérisée par une pression artérielle augmentée dans la circulation pulmonaire, causée par des modifications qui paraissent être intrinsèques à la vascularisation pulmonaire et dont le mécanisme pathogénique est inconnu.

Cette hypertension pulmonaire primitive est exceptionnelle et les critères qui permettent d'admettre ce diagnostic ont été précisés à la suite de nombreux travaux.

C'est sous l'angle de l'« artérite pulmonaire primitive » que l'affection commence d'être individualisée, à l'orée de notre siècle. Klob (1865), Aust (1892), Romberg (1893) furent sans doute les premiers à en parler.

Le cas princeps semble remonter à la description anatomo-clinique de Monckeberg (1907).

A partir de 1921, l'étiologie syphilitique fut défendue par l'école argentine (Ayerza, Escudero, Arillaga) ; elle est aujourd'hui abandonnée.

La première description détaillée remonte à Brenner (1935) qui retrouve 16 cas dans la littérature qui lui paraissent vraiment probants. Pour cet auteur, le diagnostic de la maladie repose sur les constatations suivantes :

- cyanose sévère avec dyspnée modérée ;
- hypertrophie ventriculaire droite, décelable cliniquement et confirmée par l'électrocardiogramme ;
- accentuation du deuxième bruit au foyer pulmonaire avec parfois présence d'un souffle diastolique fonctionnel ;
- signes radiologiques d'hypertrophie ventriculaire droite et de dilatation de l'artère pulmonaire et de son infundibulum ;
- absence de syphilis et d'affections pulmonaires chroniques.

Le tableau est largement précisé depuis cette époque, grâce au développement des techniques cardiologiques nouvelles et plus particulièrement du cathétérisme cardiaque et de l'angiographie. Le cathétérisme, par la mesure de la saturation en oxygène des échantillons de sang prélevés dans les diverses cavités cardiaques et dans l'artère pulmonaire, par l'étude des courbes de dilution, permet d'exclure une éventuelle malformation congénitale associée à l'hypertension pulmonaire ; en outre, il autorise l'enregistrement direct des pressions intracardiaques, artérielle et « capillaire » pulmonaires. Soothill (1951) et Dresdale (1954) ont montré qu'à une pression très élevée dans le ventricule droit et l'artère pulmonaire s'oppose une pression « capillaire » pulmonaire dans les limites de la normale. L'enregistrement de celle-ci apporte la preuve de l'absence d'obstacle sur le retour veineux pulmonaire et localise le barrage responsable de l'hypertension au niveau des artérioles pré-capillaires.

L'individualisation de la maladie a été précisée par les travaux anatomo-cliniques de Soulié (1953), Froment (1954), ceux de Dexter et Coll. au deuxième congrès mondial de cardiologie (1954), plus récemment repris par Kuida, qui précisent le tableau clinique, ses aspects anatomiques et ses conditions de diagnostic, ceux de Shepherd (1955), Evans (1956), Heath (1956) ; les explorations hémodynamiques et respiratoires deviennent plus complètes avec les études de Broustet (1958), Goff et Gaensler (1965).

Tout cet ensemble de travaux a conduit à exiger pour ce diagnostic :

- la présence d'une hypertension artérielle pulmonaire avec hypertrophie ventriculaire droite électrocardiographique et enregistrement d'une pression capillaire normale ;
- l'absence de cardiopathie valvulaire ou d'une cardiopathie congénitale ;
- l'absence de bronchopneumopathie antécédente ;
- enfin, l'absence d'embolie pulmonaire ou de maladie susceptible d'en produire.

Si ces exigences sont respectées, les cas d'hypertension artérielle pulmonaire primitive sont très rares. Les séries rapportées sont brèves et la notion de fréquence la plus souvent retenue est celle de Wood : 17 cas sur 10 000 dossiers. Les possibilités techniques nouvelles (cathétérisme, angiographie pulmonaire et exploration fonctionnelle respiratoire) ont permis, dans un petit nombre de cas, de proposer le diagnostic clinique d'hypertension artérielle pulmonaire primitive. Cependant, chacun s'accorde pour ne considérer le diagnostic comme acquis qu'après examen anatomo-pathologique (Dexter, Mac Guire, Kuida). En effet, les investigations cliniques et hémodynamiques ne sont pas spécifiques de l'hypertension pulmonaire primitive et elles peuvent

recouvrir certains cas de cœur pulmonaire par embolies larvées et récurrentes (Fowler, Hood) où les épisodes de migration pulmonaire sont cliniquement muets et où les exclusions vasculaires échappent à l'angiographie.

Ce problème de diagnostic différentiel est essentiel ; il n'est même pas toujours possible par l'examen anatomo-pathologique, en particulier dans les cas de cœur pulmonaire embolique où l'examen microscopique objective des oblitérations artérielles distales isolées, sans thrombo-embolie au niveau des gros troncs. Il s'agit là d'une forme rare de cœur pulmonaire embolique dont le tableau clinique est identique à celui de l'oblitération des gros troncs. Très souvent ces thrombo-embolies distales sont reperméabilisées partiellement par des capillaires néo-formés, induisant des formations complexes « plexiformes » et on comprend que l'on ne puisse tirer alors, même de l'examen anatomo-pathologique, de conclusion formelle.

CHAPITRE III

OBSERVATIONS D'HYPERTENSION ARTERIELLE PULMONAIRE PRIMITIVE FAMILIALE

On comprend le grand intérêt des formes familiales dans un cadre aussi discuté. Elles contribuent en effet à l'individualité de ce cadre clinique et suggèrent pour lui une composante génétique ou un terrain congénital.

Nous versions six observations personnelles au débat et les revoyons avec les observations de la littérature.

I - OBSERVATIONS PERSONNELLES

Première famille : obs. n° 1.

1) *Etude clinique.*

Cette malade, âgée de 20 ans, consulte le 3 janvier 1951, pour dyspnée et hémoptysie récente. Elle ne présente aucun autre antécédent que les petites maladies de l'enfance. Mais, depuis l'âge de 14 ans, une certaine dyspnée était apparue dans les grands efforts, dyspnée qui, à 19 ans, était devenue gênante pour la natation.

L'hémoptysie qui l'amène au début de 1951 a été légère, sans aucun phénomène douloureux thoracique ou autre, mais avec probablement un petit mouvement fébrile.

- A l'examen : jeune fille sans aucune cyanose, de constitution normale. A l'auscultation, tachycardie à 130/mn, accentuation du deuxième bruit au foyer pulmonaire, il n'existe aucun autre signe notable, en particulier à la pointe. La tension artérielle est à 115/70 mm Hg. Aucun autre signe particulier à l'examen général. L'examen des urines est négatif.
- La radioscopie montre une très importante dilatation du tronc de l'artère pulmonaire se prolongeant sur ses branches droite et gauche. Les artères pulmonaires sont modérément pulsátiles, elles ne présentent, notamment au niveau des hiles, aucun mouvement d'expansion systolique. Contrastant avec l'accentuation des régions hilaires, les poumons sont clairs et sans image parenchymateuse particulière. L'aorte paraît de

dimension normale. De face, le volume cardiaque n'est pas sensiblement augmenté, mais en oblique antérieure gauche et en transverse, on peut retenir une nette hypertrophie ventriculaire droite.

- L'électrocardiogramme est du type hypertrophie ventriculaire droite majeure avec axe de QRS = $+ 170^\circ$, axe de T = $- 60^\circ$, inversion des rapports R/S en précordiales droites et gauches, avec un complexe qRs en V_1 (R = 22 mm) et négativation de T de V_1 à V_6 au moins. Axe de P = $- 75^\circ$.

La malade est réauscultée après ralentissement du rythme en fin de cure digitalique. Comme pour la première fois, on ne perçoit aucun autre signe que l'accentuation du deuxième bruit au foyer pulmonaire. L'hypertension artérielle pulmonaire primitive est alors admise.

2) *Evolution.*

Après une amélioration de la dyspnée, reprise d'un travail très doux. Mais, à partir du 20 juin 1951, réapparition d'hémoptysies (de la valeur d'une demi-tasse à café) survenant toujours au repos et ne s'accompagnant jamais de phénomènes douloureux ou autre. La malade est à nouveau hospitalisée le 18 juillet 1951. Elle est apyrétique, non dyspnéique au repos, sans jamais de cyanose. On retrouve le même syndrome clinique, radiologique et électrique qu'aux consultations de janvier. Toutefois, on perçoit, dans les premier et deuxième espaces intercostaux gauches, un souffle diastolique et dans la région parasternale gauche un rythme à trois temps faisant hésiter entre galop et troisième bruit. Par ailleurs, absence d'hippocratisme, aucun signe infectieux, sédimentation globulaire normale, aucun signe urinaire.

Le 22 juillet, dans la nuit, brusque sensation de serrement thoracique, avec frissons, état de choc et vomissement alimentaire; élévation thermique à 39° le lendemain matin et expectoration sanglante noirâtre. En somme, tableau de gros infarctus pulmonaire. On discute l'origine embolique sans pouvoir trouver l'origine éventuelle et l'on retient finalement l'origine thrombotique pulmonaire consécutive aux modifications progressives de la circulation pulmonaire. Décès le 26 juillet 1951.

3) *Vérification anatomique.*

Elle confirme l'existence d'un très gros infarctus de la partie moyenne du poumon droit, sans épanchement pleural notable. L'ouverture du péricarde *in situ* montre que le ventricule droit forme toute la face antérieure du cœur, le ventricule gauche n'apparaissant en aucun point. L'infundibulum pulmonaire qui représente le tiers de cette face est saillant et fortement musclé au palper externe

L'oreillette droite n'est pas notablement dilatée, mais nettement plus grosse que la gauche. Poids du cœur : 250 g. Hypertrophie pariétale manifeste du ventricule droit (épaisseur pariétale de 12 mm pour le ventricule droit contre 8 mm pour le gauche), la pointe du cœur appartenant tout entière au ventricule droit. L'artère pulmonaire est nettement dilatée, sa circonférence au-dessus des sigmoïdes étant de 58 mm contre 45 mm pour l'aorte. Très grosse fuite pulmonaire à l'épreuve de l'eau ; par contre, aorte parfaitement étanche pour des pressions maxima. L'absence de toute lésion sigmoïdienne pulmonaire confirme qu'il s'agissait bien d'une insuffisance pulmonaire fonctionnelle. Par ailleurs, aucune anomalie intracardiaque, ni septale, ni vasculaire (pas de canal artériel), ni valvulaire (mitrale tout à fait normale). Pas de thromboses dans les cavités droites ni dans les grosses branches de l'artère pulmonaire. La dissection des artères pulmonaires poussée le plus loin possible, montre l'existence de thrombus vermiculaires dont il est, a priori, impossible de dire s'ils sont d'origine embolique ou locale. Mais on ne peut trouver aucune cause emboligène et l'on vérifie l'absence de toute thrombose des veines jambières.

L'examen histologique (Pr. Agr. Perrin) montre, au point de vue parenchymateux pulmonaire, un épaississement considérable des septa alvéolaires qui sont très œdématisés, voire hémorragiques et qui comportent d'énormes capillaires tortueux dont certains sont véritablement ectasiques, faisant hernie dans l'alvéole. D'autre part, en ce qui concerne les artères pulmonaires, si les artères musculaires d'un certain calibre (celles que l'on trouve en particulier dans les pédicules broncho-vasculaires), ont une structure pratiquement normale, de même que les petites artéioles à musculature rudimentaire ; par contre, les artéioles à musculature nettement individualisée, présentent une hyperplasie endothéliale certaine avec cellules endothéliales boursofflées. En outre, présence d'artéioles du type segment d'arrêt de Von Hayeck.

Obs. n° 2 :

1) *Etude clinique.*

Cette femme de 46 ans, mère de la précédente malade, consulte en mars 1954, pour dyspnée d'effort apparue depuis quelques années et augmentant nettement au cours des six derniers mois. La simple exposition au froid, sans effort, entraîne une dyspnée vive. Par ailleurs, il existe un certain retentissement de la période pré-menstruelle sur la dyspnée. On note également une légère cyanose de la face, surtout au froid ; des troubles vaso-moteurs au niveau des doigts avec alternance de congestion et de pâleur, très nets à l'immersion dans l'eau froide. Cette femme ne présentait aucun antécédent ; elle n'avait eu qu'un enfant. On ne lui connaissait aucun épisode phlébitique. Elle n'avait jamais présenté d'hémoptyisie ni aucune scène

œdémateuse pulmonaire. Elle se plaignait uniquement de devenir nettement essoufflée à l'effort, en montée surtout. Elle présentait, en outre, depuis peu, des troubles de la série ménopausique.

- Les données de l'examen : à l'auscultation, existe uniquement une accentuation du deuxième bruit au foyer pulmonaire. Il n'y a pas de stase périphérique, pas de distension jugulaire, le foie n'est pas perçu, il n'y a pas d'hippocratisme digital ; il existe une très légère cyanose des lèvres et des pommettes.
- L'examen radioscopique montre une dilatation de l'artère pulmonaire et de ses branches, avec pulsativité modérée sans expansion systolique et une clarté pulmonaire périphérique.
- Sur l'électrocardiogramme : grande hypertrophie ventriculaire droite avec forte surcharge systolique, aspect absolument superposable à celui de sa fille.
- Un cathétérisme cardiaque est pratiqué le 6 avril 1954 : pression capillaire pulmonaire moyenne = 6 mm Hg ; pression artérielle pulmonaire 97/39 mm Hg, moyenne 55 mm Hg ; pression ventriculaire droite 96/7 à 9,5 mm Hg ; pression auriculaire droite moyenne 9,5 mm Hg ; pas de shunt d'après l'étude des contenus d'oxygène : V. C. S. 14,23 (70 %), O. D. 14,31 (71 %), V. D. 14,23 (70 %), A. P. (69 %) ; artère fémorale 18,69 (91 %) et, après trois minutes d'oxygène à 100 %, la saturation sanguine atteint 100 %.

2) Evolution.

L'évolution se fait sur le mode de l'aggravation lentement progressive, avec accentuation de la dyspnée d'effort qui a fait cesser tout travail et augmentation de la cyanose ; l'apparition d'un souffle diastolique au foyer pulmonaire est notée le 16 septembre 1957. Les électrocardiogrammes successifs montrent l'accentuation des signes de surcharge systolique en dérivations précordiales droites et des ondes P particulièrement hautes et pointues en D 2, D 3, V F et V₁. Radiologiquement, athérome calcifié du tronc de l'artère pulmonaire de plus en plus nettement visible. Il faut signaler, en outre, deux ordres de manifestations nouvelles : d'une part une glomérulonéphrite après angine aiguë laissant persister, depuis, une albuminurie constante avec un compte d'Addis à 5 400 hématies/mn et une azotémie à 0,56. D'autre part, un glaucome irritatif rapporté à l'hypertension veineuse épisclérale, sous la dépendance de l'hyperpression auriculaire droite et veineuse cave, déjà notable lors du cathétérisme de 1954.

Le 14 novembre 1954, la malade décède à l'âge de 56 ans, au cours d'une scène dyspnéique aiguë avec hémoptysie.

Deuxième famille : Obs. n° 3 :

1) *Etude clinique.*

Cet homme de 51 ans consulte en juin 1963 pour une dyspnée dont l'intensité s'accroît rapidement. Le repos observé ne modifie pas cette évolution et un mois plus tard, le sujet présente des « vertiges ». Six mois plus tard, la dyspnée s'est aggravée et apparaissent de volumineux œdèmes des membres inférieurs et une hépatomégalie.

Hospitalisation le 10 avril 1964.

- A l'examen : pas de dyspnée d'effort, pas de dyspnée de décubitus. L'auscultation cardiaque est normale. La tension artérielle à 140/100 mm Hg, le pouls est régulier à 80. Il existe de discrets œdèmes des membres inférieurs, l'hépatomégalie est douloureuse, les lèvres sont modérément cyaniques de même les ongles qui ne présentent pas d'hippocratisme.
- La radiographie thoracique montre une dilatation cardiaque modérée avec diamètre cardiothoracique à 0,5, distension modérée des troncs artériels pulmonaires. Le parenchyme pulmonaire est normal.
- L'électrocardiogramme en rythme sinusal à 90 présente un axe de F à 60° ; l'espace P.R. dure 0,16 ; l'amplitude de P en D 2 est de 0,3 mV ; l'axe de Q.R.S. est à + 120°. Il existe un aspect d'hypertrophie ventriculaire droite manifeste avec flèche R exclusive en V₁ qui mesure 0,5 mV, un aspect rS en V₆, et des altérations de la repolarisation ventriculaire sur le précordium droit jusqu'en V₅.
- Au point de vue biologique : polyglobulie à 6 770 000 G. R., 17,5 g d'hémoglobine ; pas d'anomalie des protéines sériques ; prothrombine à 90 %. La sérologie (B. W., V. D. R. L., Kahn) est négative. Il n'y a pas de cellule L. E. et d'anticorps anti-nucléaires ; le test au latex est négatif ; l'acide vanylmandélique est de taux normal.
- Le cathétérisme des cavités droites montre : pression oreillette droite 27/10 mm Hg, moyenne 17 ; pression artérielle pulmonaire 105/46 mm Hg, moyenne 66 ; pression capillaire non obtenue ; saturation en oxygène : V. C. S. 63 % ; oreillette droite 49 % ; ventricule droit 59 %.
- Les explorations fonctionnelles respiratoires sont pratiquées le 22 avril 1964 (laboratoire du Pr. Galy).

Les données spirométriques sont normales (table de Nancy) : capacité vitale 3,18, théorique 3,2 ; V. E. M. S. 2,70, théorique 2,46 ; $V. E. M. S. / CV \times 100 = 85 \%$.

L'étude des gaz du sang est pratiquée : SaO_2 97,5 ; pH 7,46 ; CO_2 total 37,5 vol. ; PaCO_2 29,7 mm Hg.

Après effort de 30 W pendant dix minutes : SaO_2 94,5 ; pH 7,43 ; CO_2 total 41,4 vol. ; PaCO_2 — 27,6 mm Hg.

En conclusion : saturation oxyhémoglobinique du sang artériel au repos normale avec alcalose respiratoire non compensée ce qui fait suspecter une hyperventilation accidentelle ou psychique contemporaine de l'examen. A l'effort, légère désaturation oxyhémoglobinique ; compensation de l'alcalose respiratoire.

2) *Evolution.*

L'évolution est relativement favorable sous traitement digitalo-diurétique avec disparition des œdèmes et de la cyanose, diminution du volume cardiaque ; la polyglobulie se réduit à 5 300 000 ; on obtient une réduction de l'hépatomégalie. Mais l'amélioration est de courte durée et les signes cliniques d'insuffisance ventriculaire droite deviennent progressivement rebelles à la thérapeutique, alors que la dyspnée d'effort s'exagère et apparaît pour un effort minime, souvent accompagnée d'une douleur basi-thoracique en barre, avec hypersudation et parfois lipothymie. Sur le film pulmonaire, apparaît une réticulation avec quelques nodules. Par ailleurs, le syndrome de Raynaud, jusque là mineur, s'intensifie et s'étend aux pieds.

Deuxième hospitalisation le 12 novembre 1964 : le malade est revu et le problème de sa dyspnée repris à nouveau, car, malgré l'absence d'anomalies radiologiques pulmonaires constatée six mois auparavant, un doute persiste quant à l'origine de son état pulmonaire. Le malade a, en effet, été exposé aux poussières pendant plusieurs années (ouvrier en céramique) et une biopsie pulmonaire est décidée. A cette occasion, sont pratiquées de nouvelles explorations fonctionnelles respiratoires (laboratoire du Pr. Galy).

Les données spirométriques sont comparables : C.V. 3,1 ; théorique 3,2 - V.E.M.S. 2,4 ; théorique 2,4 - V.E.M.S./C.V. $\times 100 = 77$ %. Le volume résiduel est normal à 1,1 ; à 26 % de la capacité totale (C.P. = 4,2).

Une nouvelle étude des gaz du sang au repos, à l'effort et sous oxygène a été pratiquée. Les résultats sont sensiblement différents de ceux de la première exploration. Au repos : hypoxie à 91,5 % avec hypocapnie à 25,2 mm Hg et alcalose respiratoire non compensée par hyperventilation accidentelle. A la suite d'un effort sensiblement plus important que lors du premier examen (50 W 1 minute, puis 30 W 3 minutes, puis 10 W 1 minute) resaturation à 95 % ; exagération de l'hypocapnie par hyperventilation, mais apparition d'une acidose métabolique importante, avec libération d'acide lactique au cours de l'effort.

Sous oxygène à 100 % pendant 10 minutes, resaturation à 97,5 %.

	Repos	Effort 50 W + 30 W trois mn	O ² 100 % dix mn
SaO ²	91,5 %	95	97,5
pH	7,47	7,29	7,42
CO ² total	41,3 vol.	19,9	33,2
PaCO ²	25,2 mm Hg	17,9	22,6

Les pressions partielles alvéolaires (PA CO² et PA O²) ont été étudiées par spectrographie de Masse au repos : ce qui permet de chiffrer les gradients alvéolaires artériels d'O² et de CO².

— PA CO² : 21,98 mm Hg ; gradient de CO² : 25,2 — 21,98 = 3,22 (valeur normale).

— PA O² : 116 mm Hg. PaO² (calculée) : 54,8 mm Hg., gradient d'oxygène 51,2 (gradient d'oxygène élevé).

La compliance a été étudiée par la technique des pressions œsophagiennes (appareil de Lode) : les chiffres trouvés furent les suivants : compliance 100 cc/cc d'eau (théorique 120).

Résistances non élastiques : 2,4 cc H₂O/L (théorique 1,3), donc diminution de l'élasticité pulmonaire et augmentation modérée des résistances non élastiques. La capacité de diffusion a été mesurée par la technique de l'oxyde de carbone en inspiration unique : la capacité de diffusion globale (DL CO) est trouvée à 11,9 cc/mi-nute/mm Hg (théorique : 17,1).

La capacité de diffusion rapportée au volume alvéolaire (VA) DL CO est trouvée à 3,3 (théorique : 4,95), donc assez nettement

VA
abaissée, tant en valeur absolue que par rapport au volume alvéolaire.

En conclusion, les données ventilatoires sont normales. Leur retentissement sur l'hématose est à type d'hypoxie de repos, avec resaturation d'effort ; hypocapnie avec alcalose respiratoire non compensée, par hyperventilation. Abaissement de la capacité de diffusion, tant en valeur absolue que par rapport au volume alvéolaire.

La biopsie pulmonaire a lieu le 14 décembre 1964. Les suites opératoires sont, malgré les précautions, défavorables, avec détérioration rapide de l'état cardio-circulatoire et décès, le 27 décembre 1964, dans un tableau de dyspnée aiguë avec cyanose, agitation et collapsus.

3) Vérification anatomique.

On ne trouve pas d'anomalies péricardiques ; le cœur pèse 350 g ; il n'y a pas de lésions valvulaires ni de défaut septal ; les coronaires sont très légèrement athéromateuses : les mensurations font apparaître l'hypertrophie ventriculaire droite : à la partie moyenne du cœur, $VG = 11$ mm, $VD = 10$ mm ; septum = 11 mm. Les ventricules sont pesés séparément : $VG = 100$ g ; $VD = 175$ g ; $VG/VD = 0,57$. L'artère pulmonaire est libre, sans caillot ; ses branches sont également libres. Les poumons n'ont pas l'aspect extérieur d'une fibrose ; au niveau de la lingula existent des adhérences pleurales lâches à droite, plus résistantes à gauche où la plèvre est peu épaissie. Le clivage est possible. Les branches artérielles pulmonaires sont suivies très loin (fig. 1) ; on n'y trouve pas de thrombose. L'insufflation au Bouin est réalisée ; le poumon droit est de volume normal après fixation en distension. La grande scissure est complète, la petite scissure n'atteint pas la périphérie en avant. Pas d'aspect bulleux des languettes ; pas de ganglions au niveau du hile. A la coupe, il semble qu'il existe un léger trait d'emphysème péri-lobulaire au niveau du lobe supérieur et du lobe moyen qui est plutôt distendu.

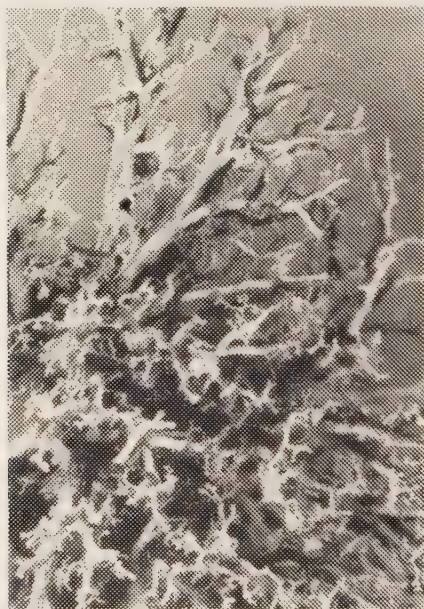


Fig. 1.

Examen histologique de la plèvre et du parenchyme pulmonaire : la plèvre est certainement inflammatoire ; elle présente en superficie un exsudat fibrineux contenant de nombreux polynucléaires et des cellules lymphohistiocytaires. Sous la plèvre existe une zone très congestive,

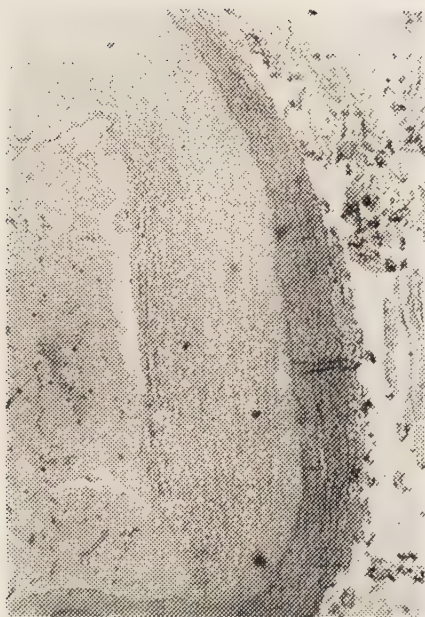


Fig. 2: Volumineuse plaque d'athérome d'une artère intrapulmonaire moyenne

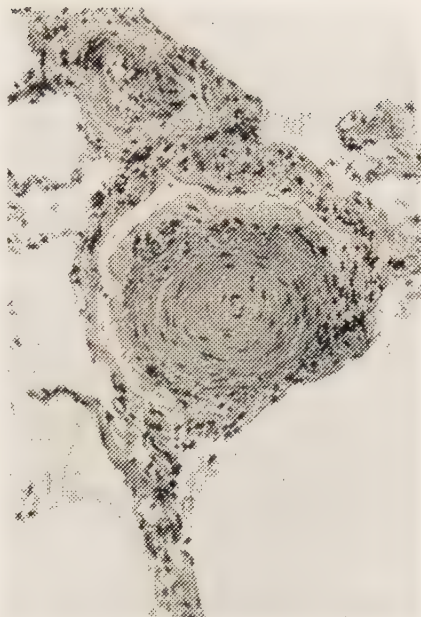


Fig. 3: Artériole obstruée
La sténose est ici complète, formée d'une fibrose proliférante intinale en strates collagènes en bulbe d'oignon, mêlées à quelques fibrocytes

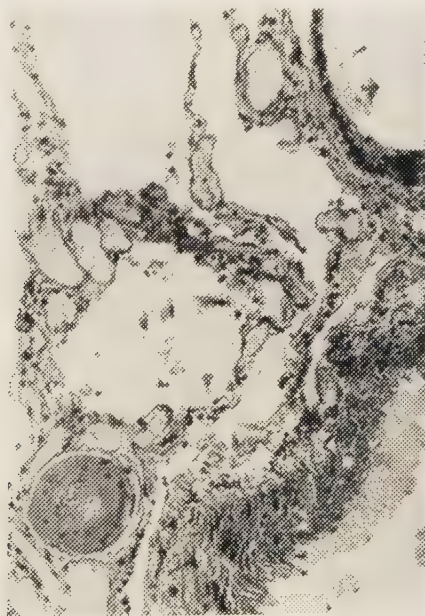


Fig. 4: Artériole bronchique
A côté d'un pédicule broncho-vasculaire volumineux visible en bas de la figure, cette artériole bronchique dont l'hyperplasie fibro-musculaire de la média est remarquable, est d'interprétation discutable: segment d'arrêt anastomotique possible. Noter la distension des capillaires

avec de nombreux capillaires dilatés inclus dans un œdème contenant de très nombreuses cellules inflammatoires. L'examen des très nombreux fragments de poumon qui ont été préparés par injection intra-bronchique au liquide de Bouin montre les faits suivants (fig. 2, 3, 4) :

- Les cloisons interalvéolaires sont d'épaisseur normale ; il existe une hémosidérose alvéolaire assez limitée, surtout dans les régions sous-pleurales ; l'état des bronches est normal avec toutefois, autour de certains pédicules bronchovasculaires de petite taille, une fibrose peu importante. Il existe une dilatation généralisée de tous les capillaires alvéolaires pré et post-terminaux qui sont absolument ectasiques, surtout dans la région proche des bronches, d'assez gros calibre.
- Au niveau des petites artères, on trouve très souvent une sténose totale de la lumière par un tissu fibreux, peu cellulaire, assez souvent taçoué d'hémosidérose et dont il est impossible de dire s'il s'agit d'une prolifération fibreuse endartérielle ou d'une organisation d'un thrombus. Ces lésions de sténose fibreuse des petites artères (visibles au niveau des artères lorsqu'elles s'accompagnent encore d'une bronche de calibre facilement identifiable) intéressent environ la moitié des artères.

On trouve également quelques lésions plexiformes et de rares lésions angiomatoïdes.

- Les artères élastiques de plus grande taille présentent, en d'assez nombreux points, un épaississement fibreux de l'intima, avec, dans un cas même, une sténose totale par un tissu fibro-conjonctif peu cellulaire, contenant d'assez nombreuses fibres élastiques qui sténosent totalement la lumière d'une artère de fort calibre. Les veines sont remarquables, surtout celles qui atteignent un calibre déjà important, par leur diamètre très dilaté et par leur aspect très ramifié dans tous les sens.

Le reste de la vérification anatomique ne montre pas d'anomalies (reins, foie, surrénales, en particulier).

Obs. n° 4 :

1) *Etude clinique.*

Cette malade, sœur du précédent, n'a pas d'antécédents. En 1962, à l'âge de 44 ans, apparaît une dyspnée d'effort avec cyanose. Deux ans plus tard, la malade constate un œdème des chevilles dont l'importance est croissante et va conduire à la prescription d'un traitement digitalo-diurétique. Celui-ci l'améliore passagèrement.

Elle est hospitalisée le 22 octobre 1965.

-- A l'examen : elle se présente avec une cyanose importante des lèvres, des pommettes et des ongles qui ne sont pas hippocratiques. Les œdèmes des membres inférieurs sont discrets. Le foie déborde d'un travers de doigt ; il n'y a pas de reflux hépato-jugulaire net. La tension artérielle est à 110/80. L'auscultation cardiaque montre un souffle systolique en écharpe, tournant dans l'aisselle, plus rude au troisième espace intercostal gauche, en dehors du sternum, et d'autre part des vibrations présystoliques, surtout nettes au troisième espace intercostal gauche, du type quatrième bruit. Le sphygmogramme carotidien a un aspect curieux, avec un anacrotisme très haut situé et une durée d'éjection ventriculaire gauche diminuée (85 % de la valeur normale). L'enregistrement du pouls veineux jugulaire et du pouls hépatique montre de très grandes ondes a et une dépression x qui demeure plus profonde que la dépression y, ce qui laisse à penser qu'il n'y a pas d'insuffisance tricuspidiennne importante. L'intervalle entre la composante pulmonaire du deuxième bruit et l'onde v du phlébogramme atteint 0,10", ce qui évoque une hypertension pulmonaire artérielle importante d'après la table de Burstin. Le cardiogramme apexien est ininterprétable, la partie diastolique étant anormalement amortie.

— Sur le film thoracique : cardiomégalie modérée par dilatation des cavités droites ; saillie du tronc artériel pulmonaire et de ses branches, surtout de la branche droite qui est expansive en radioscopie ; le parenchyme pulmonaire est normal, sans image nodulo-réticulaire.

— A l'électrocardiogramme (22 octobre 1965) : rythme sinusal à 95, espace P.R. à 0,20" ; l'axe de P est à 30° ; l'amplitude de P en D2 est de 0,2 mV. L'axe de QRS est à 120°. Aspect d'hypertrophie ventriculaire droite avec onde RV₁ de 0,5 mV et onde S en V₆. Troubles de la repolarisation ventriculaire sur tout le précordium.

L'aspect de surcharge ventriculaire droite est confirmé par le vectocardiogramme où, en outre, la boucle de P très augmentée traduit la surcharge auriculaire droite.

— Le cathétérisme montre :

des pressions auriculaires droites à 20/7, en moyenne 12 mm Hg ;

des pressions ventriculaires droites à 132/+ 8, + 10 ;

des pressions artérielles pulmonaires à 120/56 ; moyenne 80 ; la pression capillaire n'est pas obtenue.

La saturation oxygénée est à 44 % dans la veine cave supérieure, à 43 % dans la veine cave inférieure, à 44 % dans l'oreillette droite et le ventricule droit ; à 43 % dans l'artère

pulmonaire. La saturation oxygénée est à 90,5 % dans l'artère fémorale, à 97,5 % après cinq minutes d'oxygène à 100 %.

Le débit cardiaque mesuré est à 2 l/mn ; l'index à 1,3 l/mn/m².

Les examens biologiques ne montrent pas d'anomalie de l'ionogramme sanguin, à l'exception d'un hématoците à 53 % qui correspond à une polyglobulie modérée à 5 630 000 G. R. ; le taux de prothrombine spontanée est à 86 % ; la sérologie est négative.

- Les explorations fonctionnelles respiratoires sont pratiquées dans le service du professeur Galy.

Les données spirométriques sont normales :

- C. V. : 2,61 ; théorique 1,78.
- V. E. M. S. : 1,95 ; théorique, 1,36.
- V. E. M. S./C. V. $\times 100 = 75 \%$.
- Volume résiduel : 1,03 soit 28 % de la capacité totale (C. T. : 3,64).

L'étude des gaz du sang est pratiquée au repos et à l'effort et sous oxygène.

	Repos	Effort 25 W dix mn	O ² 100 % quinze mn
SaO ²	81 %	98	99
pH	7,51	7,47	7,49
CO ² total	58,5 vol.	45,1	54,0
PaCO ² mm Hg .	32,7	27,5	31,5

En conclusion, hypoxie au repos importante, avec hypocapnie et alcalose respiratoire non compensée, probablement par hyperventilation accidentelle. Resaturation d'effort à 98 % et resaturation complète sous oxygène.

L'étude des gradients alvéolo-artériels montre :

- P. A. CO² : 27 mm Hg ; P CO² : 5,7 (valeur normale).
- P. A. O² : 106 mm Hg.
- PaO² : 42 mm Hg ; gradient 02 : 64 (élevé).

L'étude des capacités de diffusion est pratiquée par la technique du CO en inspiration unique : D L CO 8,3 ; théorique 17.

D L C O/V. A. par cc/mn/mm Hg = 2,7 ; théorique 4,5.

Il existe donc un très net abaissement de la capacité de diffusion.

En conclusion : les explorations fonctionnelles respiratoires apportent les notions d'absence de troubles de la ventilation, de retentissement sur l'hématose à type d'hypoxie de repos avec resaturation d'effort et hyperventilation avec alcalose respiratoire non compensée. Il existe un très net abaissement de la capacité de diffusion.

2) *Evolution.*

L'évolution est rapidement défavorable, puisque malgré le traitement digitalo-diurétique, les signes d'insuffisance ventriculaire droite s'exagèrent et que le décès se produit le 21 janvier 1966, après trois ans et demi d'évolution de la maladie.

3) *Vérification anatomique.*

Le cœur : poids 420 g ; hypertrophie considérable du ventricule droit ; les piliers de la tricuspide sont aussi gros que ceux de la mitrale et présentent des plaques d'athérome à leur base. L'épaisseur des parois du ventricule droit est, sur la face antérieure de 19 mm, à la pointe de 8 mm, latéralement de 12 mm, au niveau de l'infundibulum : 12 mm. Le poids du ventricule droit est de 170 g contre 160 g au ventricule gauche, avec un rapport $VG/VD = 0,90$.

L'artère pulmonaire est très dilatée, mesurant 5 cm de circonférence ; ses branches sont disséquées dans chaque lobe jusqu'à leurs terminaisons ; il n'y a aucun thrombus ; le calibre est rapidement normal ; on note à ce niveau un athérome important.

Les coronaires sont normales ; il n'y a pas d'anomalie valvulaire ; pas d'anomalie du cœur gauche.

L'examen histologique du myocarde est normal.

Examen histologique du parenchyme pulmonaire : l'aspect histologique est le même que celui du malade précédent ; mais il n'y a pas de fibrose péri-broncho-vasculaire. On trouve en plus, au niveau de la média des petites artères, des aspects très particuliers évoquant une dégénérescence des fibres musculaires lisses avec remplacement par du tissu fibreux. Le nombre des artéioles complètement sténosées par une prolifération fibreuse est ici moindre. Une artère pulmonaire de gros calibre est le siège d'une plaque athéromateuse, avec calcifications très épaisses ; au niveau de la média on retrouve la désorganisation avec rupture des lames musculaires, séparées par un important tissu fibreux.

En complément, il faut signaler qu'une sœur de ces deux malades est décédée à l'âge de 36 ans. Elle présentait une cardiopathie mitrale avec hypertrophie ventriculaire droite, hypertension artérielle pulmonaire dont l'histologie a prouvé qu'elle était bien d'origine veineuse (poumon mitral).

On note encore que le père est décédé, à l'âge de 53 ans, d'une hypertension artérielle compliquée ; que la mère est décédée à l'âge de 76 ans. Un frère est décédé en 1964 d'insuffisance respiratoire liée à une pneumoconiose authentifiée. Un frère de 42 ans et une sœur de 46 ans sont en bonne santé.

Troisième famille : obs. n° 5.

1) *Etude clinique.*

Cet homme de 22 ans présente depuis l'enfance une dyspnée. Elle s'est aggravée progressivement, devenant très nette depuis deux ans. En 1961, première hémoptysie d'apparition spontanée ; par la suite, il présentera des hémoptysies d'effort. En janvier et avril 1967, lipothymies d'effort qui surviennent à la marche en terrain accidenté, puis syncope vraie après ascension rapide d'un escalier. Il n'y a pas de douleur thoracique de type angineux.

Il est hospitalisé en juillet 1967.

- A l'examen : pas de cyanose ; les lèvres sont un peu violacées et les ongles sont non hippocratiques. La tension artérielle est à 140/90. Il n'y a pas d'hépatomégalie. L'auscultation montre : un click d'éjection pulmonaire entendu à la pointe et à l'endapex et un claquement très important de B 2 au foyer pulmonaire. Il n'y a pas de souffle systolique ni d'insuffisance pulmonaire. Ces données sont confirmées par le phonocardiogramme qui note que les deux composantes de B 2 sont pratiquement fusionnées, mais que la deuxième, la composante pulmonaire est plus intense au deuxième espace intercostal gauche ; existent encore un quatrième bruit au troisième espace intercostal gauche, un click enregistré à 9/100" du premier bruit. Le pouls carotidien est normal et l'éjection du ventricule gauche est à 90/100. Le jugulogramme montre une onde a ample ; les accidents v et y ne sont pas visibles.
- L'électrocardiogramme montre des signes de grande hypertrophie ventriculaire droite, avec axe à $+ 180^\circ$; onde P pointue en D 2, D 3 et V F ; l'espace P R mesure 0,20 s. Le ventriculogramme est fait d'une flèche exclusive R en V₁, atteignant 1,2 mV ; les troubles de la repolarisation ventriculaire réalisent un décalage inférieur de S. T. et une onde T négative de V₁ à V₄.
- La radiographie thoracique montre un cœur de volume normal, avec bombement de l'arc pulmonaire qui est allongé, très pulsatile en radioscopie. La vascularisation pulmonaire est normale.
- Le cathétérisme droit permet de préciser les chiffres suivants :

pression oreillette droite moyenne : 4 mm Hg ;
 pressions ventriculaires droites = $80/4 + 10$;
 pressions artérielles pulmonaires = $78/44$; moyenne 58 ;
 pression capillaire moyenne : 6 ;
 pression artérielle fémorale : $100/68$; moyenne 80.

Les pressions artérielles pulmonaires ne sont pas sensibles à l'inhalation d'oxygène pur ; elles augmentent très rapidement à l'effort, à 100 mm Hg, en moyenne, après une minute d'un effort de 45 W ; elles sont à l'inverse sensibles à la Trinitrine qui, à la dose de trois dragées, ramènent la pression à 48.

La saturation oxygénée est à 69 % dans la veine cave supérieure ; 64 % dans la veine cave inférieure ; 73 % dans l'oreillette droite ; 69 % dans le ventricule droit ; 68,5 % dans l'artère pulmonaire. La saturation dans l'artère périphérique est à 93 % ; après effort à 92 % ; après oxygène pur, à 99 %.

Le débit cardiaque est de 4,2 l/mn ; l'index cardiaque est à 2,06 l/mn/M². Les résistances artériolaires pulmonaires sont à 985 dines/s/cm⁻⁵.

— Les explorations fonctionnelles respiratoires (laboratoire Pr. Galy) :

Les données spirométriques sont :

- capacité vitale : 3,36 ; capacité théorique : 4,52.
- V. E. M. S. : 2,97 ; théorique : 3,61.
- V. E. M. S./C. V. $\times 100 = 88 \%$.
- Le volume résiduel est de 0,8 ; la capacité totale de 4,16 ; le rapport V R/C T = 19 %.

— L'étude des gaz du sang est pratiquée :

	Repos	Effort 60 W deux mn	O ² 100 % dix mn
SaO ²	96 %	94	99
pH	7,39 %	7,37	7,42
CO ² total	52,5 %	38,1	50,7

La saturation oxyhémoglobinique du sang artériel est peu diminuée ; il existe une discrète hypoxie à l'effort, avec hypocapnie.

L'étude de la capacité de diffusion globale (DLCO) est trouvée à 18,6 ; la capacité de diffusion rapportée au volume alvéolaire est trouvée à 5,7. Les chiffres obtenus sont normaux.

2) L'évolution.

Actuellement, l'évolution est relativement favorable, après dix mois, avec atténuation des signes fonctionnels à l'exception de la dyspnée. Le volume cardiaque est inchangé, de même que l'électrocardiogramme. Les prescriptions actuelles sont : régime hyposodé, Aldomet et dérivés xanthiques.

Obs. n° 6.

1) Etude clinique.

L'histoire de cet homme de 23 ans est tout à fait calquée sur celle de son frère ; la dyspnée d'effort est plus ancienne, manifestée sévèrement dès l'âge de 19 ans. Il a été hospitalisé à plusieurs reprises, en particulier en novembre 1964, où fut pratiqué un cathétérisme cardiaque :

— Résultats du cathétérisme :

- pressions oreillette droite moyenne : 7 mm Hg ;
- pressions ventriculaires droites : 82/+ 8 + 10 ;
- pressions artérielles pulmonaires : 84/52, moyenne 60, à 64 sous oxygène ;
- pression capillaire non obtenue.

- La saturation oxygénée est à 60 % dans la veine cave supérieure, dans l'oreillette droite et dans l'artère pulmonaire ; elle est à 94 % dans l'artère humérale au repos, à 99 % sous oxygène.

Le débit cardiaque est de 2,76 l/mn ; l'index est 1,62 l/mn/m². L'angiographie sélective dans l'artère pulmonaire montre un arbre pulmonaire libre, sans thrombose oblitérante, avec diminution de la richesse vasculaire au niveau de la corticalité pulmonaire.

Plus tard, outre la dyspnée, se manifestent des douleurs thoraciques d'effort, rendant obligatoire l'arrêt après 50 m de marche, et des syncopes d'effort.

- Examen du 2 mars 1967, la cyanose périphérique est importante aux mains et aux lèvres. L'hépatomégalie est à un travers de main, donnant le reflux hépato-jugulaire. Il existe de petits œdèmes des membres inférieurs, témoins de l'insuffisance ventriculaire droite connue et traitée depuis un an. La tension artérielle est à 11/7. A l'auscultation, petit souffle systolique de pointe qui augmente très nettement à l'inspiration, à 2/6, associé à un click. L'éclat de B 2 est très net sur le bord gauche du sternum.

- Sur la radiographie, la dilatation cardiaque est importante, au stade III, le tronc artériel pulmonaire et ses deux branches sont saillants alors que les deux champs pulmonaires sont clairs.
- L'électrocardiogramme retrouve des signes d'hypertrophie auriculaire droite, avec onde P mesurant 4 mm en D₂ et en précordiales droites ; l'espace PR mesure 0,32 s ; l'axe de Q. R. S. est à $+ 180^\circ$; en V₃, l'aspect est de bloc complet de branche droite avec aspect R. S. R', où R' mesure 2,3 mV, sans onde S seconde ; le segment ST sous-dénivelé avec inversion de l'onde T de V₁ à V₄ ; en V₆, l'onde S mesure près de 2 mV.

2) *Evolution.*

L'évolution est très rapidement défavorable, et le malade décède le 21 novembre 1967, après une « syncope » où la réanimation est restée inefficace.

L'histoire de cette famille a pu être précisée : un frère de leur père est mort en 1928, à l'âge de 25 ans ; il était cyanosé et le diagnostic était « maladie bleue ». Une sœur de leur père a fait des hémoptysies à l'âge de 45 ans ; elle est décédée en 1957. Leur père a été examiné dans le service : il est en bonne santé, ne présente pas de manifestations cardio-respiratoires ; les examens para-cliniques, électrocardiogramme en particulier, ne montrent pas d'anomalie. Leur mère, âgée de 47 ans, et leurs deux sœurs, âgées de 18 et de 21 ans sont en bonne santé apparente ; leurs électrocardiogrammes sont normaux.

II - OBSERVATIONS DE LA LITTERATURE

CLARKE (1927).

Hypertension pulmonaire primitive chez deux sœurs (8).

Obs. n° 1.

1) *Etude clinique.*

Enfant de 5 ans chez qui, après une bronchite 18 mois auparavant, est apparue une dyspnée qui va s'accroissant.

— A l'examen : cyanose et dyspnée, pas d'hippocratisme digital véritable, pas d'œdèmes ; le pouls est régulier, le choc de la pointe large et faible est situé dans le 4^e espace gauche.

A l'auscultation : souffle systolique faible le long du sternum, deuxième bruit dédoublé au foyer pulmonaire ; nombreux râles alvéolaires au niveau des bases pulmonaires. Par ailleurs hépatomégalie, rate non perçue.

Il existe des traces d'albumine dans l'urine.

2) *Evolution.*

Quelques mois après, en mars 1914, une nouvelle hospitalisation est nécessaire. La dyspnée et la cyanose sont beaucoup plus marquées que précédemment, il existe des œdèmes du visage, des membres inférieurs, une albuminurie avec oligurie, de la toux avec expectoration.

— A l'examen, on note un battement parasternal droit, un frémissement systolique dans la région de la pointe ; dans la même région, souffle systolique débutant tardivement dans la systole, allant jusqu'au deuxième bruit, irradiant dans l'aisselle et le dos ; le deuxième bruit au foyer pulmonaire est accentué ; il n'y a pas de souffle au niveau de la base.

Le volume cardiaque a augmenté, en particulier à droite du sternum.

L'enfant est très somnolente à son arrivée et meurt deux jours après.

3) *Vérification anatomique.*

Le cœur est considérablement augmenté aux dépens du ventricule droit qui occupe toute la face antérieure du cœur. A l'ouverture du

cœur, la chambre du ventricule gauche est petite, la paroi ventriculaire gauche a un centimètre d'épaisseur. La cavité ventriculaire droite est très dilatée et ses parois hypertrophiées. L'oreillette droite est également dilatée et hypertrophiée. Le foramen ovale n'est pas perméable, il n'y a pas de défaut septal, le canal artériel est oblitéré formant un cordon fibreux. Les orifices mitral et aortique sont normaux. La tricuspide admet deux doigts, les bords de ses valves sont fermes et épaissis et l'endothélium de la surface valvaire est transformé en une membrane dense et dure. L'orifice pulmonaire a 15 mm de diamètre, les valves sont normales. L'artère pulmonaire et ses branches sont le siège d'un athérome très prononcé ; on note de même au niveau de l'aorte descendante des plaques athéromateuses, en particulier au niveau de ses collatérales.

L'examen histologique confirme l'athérosclérose de l'arbre artériel pulmonaire ; l'examen du tissu myocardique est négatif ; il n'y a pas d'atteinte des ganglions médiastinaux.

Obs. n° 2.

1) *Etude clinique.*

Sœur de l'enfant ci-dessus, âgée de six ans ; apparition à 2 ans d'une cyanose et d'une dyspnée d'effort.

- A l'examen : l'auscultation met en évidence un souffle systolique précordial, plus net dans la moitié supérieure du précordium, un deuxième bruit pulmonaire très intense, augmentant en position couchée ; perception d'un battement dans la même région et le long du sternum.
- La radioscopie montre une augmentation de volume du cœur droit.
- L'électrocardiogramme montre des images de prépondérance ventriculaire droite.

2) *Evolution.*

Cette enfant est suivie pendant 4 ans, les signes physiques restent inchangés ; mais la symptomatologie fonctionnelle s'est progressivement aggravée.

DRESDALE (1954).

Hypertension pulmonaire primitive chez la mère, la sœur, le fils (12).

Ces trois malades présentent un tableau clinique d'hypertension pulmonaire. Un cathétérisme droit, pratiqué chez la mère, montre que la pression artérielle pulmonaire est à 122/52 mm Hg ; aucun shunt n'est mis en évidence par l'oxymétrie ; la saturation oxygénée artérielle est à 92 %. La pression systémique est à 110/68 mm Hg.

Le cathétérisme droit, chez son fils, montre une pression artérielle pulmonaire à 78/33 ; aucun shunt n'est trouvé par l'étude oxymétrique ; la saturation oxygénée artérielle est à 95 %. La pression systémique est à 97/56 mm Hg.

Aucune étude de la fonction pulmonaire n'est faite chez la mère ; chez son fils, tous les résultats sont dans les limites de la normale.

La mère mourut à 43 ans, son fils à 21 ans, tous les deux de défaillance cardiaque droite.

Chez la sœur, le diagnostic fut fait seulement sur le tableau clinique, électrique et l'aspect radiologique. Elle mourut à 31 ans, également de défaillance cardiaque droite.

VAN EPPS (1957).

Hypertension pulmonaire primitive chez deux frères (45).

Obs. n° 1.

1) *Etude clinique.*

On découvre chez cet enfant de quatre ans un souffle en novembre 1950. Sa mère avait remarqué qu'il se fatiguait plus facilement que d'habitude, en particulier en altitude, et qu'il présentait une cyanose des lèvres à l'effort.

- A l'examen en décembre 1952 : souffle systolique rude 2/6, au niveau du deuxième, troisième espace intercostal gauche, irradiant dans l'aisselle, les vaisseaux du cou et à la pointe ; il n'y a pas d'hépatomégalie, ni d'ascite, ni de cyanose.
- L'examen radioscopique et radiographique ne montre pas de dilatation cardiaque, ni de dilatation au niveau du hile, quoiqu'il y ait une petite hypertrophie ventriculaire droite et un segment artériel pulmonaire légèrement dilaté.

2) *Evolution.*

En février 1953, atteinte infectieuse pulmonaire et atteinte multiaarticulaire migratrice touchant le coude droit, les poignets, les deux épaules, les chevilles ; température ; les signes cardiaques sont inchangés ; puis apparition d'une dyspnée et d'une hépatomégalie. Le malade est traité par antibiotiques, digitaliques et oxygène.

Le 17 février 1953, l'enfant fait une première hémoptysie ; nouvelle hémoptysie plus importante le 18 février. La bronchoscopie montre une certaine inflammation de la bronche lobaire supérieure droite. De nouvelles hémoptysies se produisent à quatre reprises, qui nécessitent une transfusion.

Nouvelle hospitalisation le 27 mai 1953 ; l'enfant n'a présenté aucun autre trouble durant l'intervalle, l'examen physique est inchangé, mais les films montrent maintenant une masse ronde de 3 cm sur 2,5 cm au niveau du hile gauche et deux ombres rondes peu nettes au niveau du lobe supérieur droit ; en outre convexité du segment artériel pulmonaire, vascularisation périphérique diminuée. A la radioscopie, il existe une hypertrophie ventriculaire droite, une pulsatilité de l'artère pulmonaire augmentée sans danse hilare, les masses rondes droites et gauche sont pulsatiles. Une angiographie est pratiquée et montre des images anévrysmales à droite et à gauche, une diminution de la vascularisation périphérique avec irrégularité de la lumière de plusieurs branches artérielles ; l'aspect en « arbre émondé » de la périphérie est bien net.

Un cathétérisme pratiqué le 5 juin indique : pression ventriculaire droite à 95-110/0-2 mm Hg ; pression artérielle pulmonaire à 38-108/7-14 mm Hg ; pression capillaire à 8-12/2-4 mm Hg ; la saturation artérielle fémorale est à 84 %. Pas d'oxygène à 100 %.

Le 16 juin 1953, une lobectomie supérieure droite est pratiquée ; le 8 juillet, l'enfant fait une hémoptysie importante et le 10 juillet il meurt subitement, alors qu'on s'apprête à intervenir du côté gauche.

3) *Vérification anatomique.*

Au niveau du lobe supérieur droit, le tronc artériel principal est dilaté et présente une dilatation sacculaire de 2 cm de diamètre qui se continue sur un côté avec un autre anévrysme d'environ 2 cm de diamètre également. L'anévrysme gauche, également sacculaire, atteint 3,7 cm de diamètre.

Poids du cœur : 173 g, le ventricule droit et le ventricule gauche ont la même épaisseur, le canal artériel est oblitéré, mais le foramen ovale est perméable.

A l'examen histologique, les modifications les plus frappantes concernent les petites artères et les artérioles et consistent en : prolifération intimale ; prolifération au niveau de la média avec apparition de tissu fibreux ; fragmentation des lames élastiques ; hypertrophie de la média de certains vaisseaux.

Obs. n° 2.

1) *Etude clinique.*

Enfant âgé de quatre ans, frère du précédent, que sa mère demande que l'on examine, craignant qu'il ne présente la même maladie que son frère. C'est un enfant très calme, aimant jouer en position accroupie et ne courant pas beaucoup. Il semble qu'il présentait de la cyanose lorsqu'il avait chaud. Un souffle cardiaque avait été entendu en janvier 1954.

- A l'examen le 22 juillet 1954 : souffle systolique rude 2 à 3/6 au foyer pulmonaire ; dédoublement du deuxième bruit, mais composante pulmonaire d'intensité normale ; par ailleurs thrill systolique au niveau des vaisseaux du cou, pas d'hépatomégalie, ni d'ascite, ni de cyanose.
- L'examen radioscopique et radiographique montre un arc artériel pulmonaire dilaté avec une pulsatilité augmentée, la vascularisation pulmonaire paraît normale ; il n'y a pas de dilatation ventriculaire droite significative à ce moment.
- L'électrocardiogramme présente une hypertrophie ventriculaire droite. L'impression est alors en faveur d'une sténose pulmonaire.
- Une angiographie est pratiquée le 25 juillet 1954 ; il n'existe pas de shunt ; les vaisseaux pulmonaires des lobes supérieurs sont normaux, ceux des lobes inférieurs sont anormaux, présentant des rétrécissements irréguliers et segmentaires de leur lumière. Les branches périphériques sont petites, « émondées », particulièrement à gauche, simulant un arbre dénudé. Ces modifications ne sont cependant pas aussi prononcées que chez son frère.
- Un cathétérisme le 29 juillet indique : pression ventriculaire droite à 58/10 mm Hg, moyenne 35 ; pression artérielle pulmonaire à 58/10 mm Hg, moyenne 35 ; pression capillaire à 15/0 mm Hg, moyenne 9. La saturation artérielle est à 95 % et monte à 100 % sous oxygène. Par ailleurs, on note une obstruction intermittente au passage du cathéter.

2) *Evolution.*

Réexaminé le 16 février 1955, aucun changement n'est noté.

Enquête familiale :

Une sœur plus jeune et un frère ont été examinés et ne présentent aucun signe d'hypertension pulmonaire.

SCHAFFNER (1958).

Hypertension pulmonaire primitive chez la mère et la fille (41).

Obs. n° 1.

1) *Etude clinique.*

Jeune femme de 31 ans, hospitalisée le 28 octobre 1957 pour dyspnée, toux et température. En 1952, au cours d'un examen systématique, on découvre un souffle diastolique au foyer pulmonaire et la radioscopie montre une artère pulmonaire dilatée.

Un an plus tard, la malade présente pour la première fois de la dyspnée et des palpitations ; on découvre à ce moment une paralysie de la corde vocale gauche.

Durant l'année suivante, la malade va bien et subit une amydalectomie. Puis sa dyspnée augmente progressivement, et, en une occasion, elle rejette un crachat de sang rouge. L'année suivante apparaissent une hépatomégalie accompagnée de splénomégalie, une hémianopsie transitoire.

Au mois de mai 1956 des ecchymoses spontanées sont notées.

Trois mois avant son hospitalisation, la malade se plaint de douleurs thoraciques et présente des œdèmes des membres inférieurs. Le souffle diastolique a augmenté et un souffle systolique est apparu.

Le 1^{er} octobre 1957, on note de la température, des douleurs musculaires, une dyspnée croissante, des œdèmes des membres inférieurs ; il existe un reflux hépato-jugulaire. La malade est traitée par antibiotiques, diurétiques et, pour la première fois, digitaliques. Son état s'améliore, puis, trois jours avant d'être hospitalisée, réapparaissent de la fièvre, des douleurs musculaires, de la toux ramenant des crachats jaunâtres et sanglants, une dyspnée importante.

— A l'examen : toux persistante, dyspnée avec orthopnée. La tension artérielle est à 85/70 mm Hg, le pouls à 104, régulier mais faible ; le rythme respiratoire à 32/mn. Il existe une cyanose des lèvres et des ongles. Les veines jugulaires sont dilatées avec reflux hépato-jugulaire très net et pulsation systolique. La pointe du cœur est perçue dans le cinquième espace, 2 cm à gauche de la ligne médio-claviculaire ; on note une impulsion systolique entre l'apex et le bord gauche du sternum. A l'auscultation : bruit de galop, deuxième bruit pulmonaire accentué, souffle systolique de pointe, souffle diastolique doux, prolongé, et souffle systolique doux au foyer pulmonaire.

L'examen pulmonaire est normal. Le foie est perçu un travers de doigt sous le rebord costal ; tous les pouls périphériques sont perçus ; il n'y a pas d'œdèmes.

— Les examens de laboratoire montrent : hémoglobine à 14,6 g/100 cc ; globules blancs à 21 600 ; glycémie normale ; inversion du rapport sérine sur globuline qui est inférieur à 1 ; antistreptolysines 0 à 166 unités ; réactions sérologiques virales non significatives.

— L'examen radiologique montre une dilatation cardiaque, la dilatation des vaisseaux pulmonaires qui s'est accentuée, une opacité en bande au niveau du troisième espace droit.

— Sur l'électrocardiogramme : hypertrophie ventriculaire droite marquée.

2) *Evolution.*

La malade est mise à un traitement antibiotique et digitalique, mais elle continue d'être fébrile, la dyspnée, la cyanose augmentent et elle meurt 48 heures après son entrée à l'hôpital.

3) *Vérification anatomique.*

Poids du cœur 420 g ; au niveau du cœur gauche les valves sont normales ; pas de défaut septal ; le cœur droit est très fortement dilaté et sa paroi épaissie ; l'oreillette droite est énorme et la tricuspide incontinente ; épaisseur presque égale du ventricule droit et du ventricule gauche. L'artère pulmonaire est dilatée et présente de l'athérome. A la coupe, les poumons présentent de nombreux nodules qui se révèlent être des artères musculaires extrêmement épaissies ; les plus petites sont complètement fibrosées.

L'examen histologique montre au niveau de certaines artères une prolifération intraluminal avec phénomènes inflammatoires, les fibres musculaires artérielles sont désintégrées par endroits ; l'aspect est celui d'une artérite nécrosante. Autour de ces artères existent de l'œdème et une infiltration cellulaire, l'inflammation et la fibrose s'étendent au delà des vaisseaux, dans les espaces interalvéolaires. On note par ailleurs, l'existence de lésions plexiformes, de formations de type glomérulaire, une dilatation des artères bronchiques et des anastomoses entre circulation bronchique et pulmonaire.

Par ailleurs, au niveau du lobe supérieur droit, présence d'un abcès.

Obs. n° 2.

1) *Etude clinique.*

En 1952, la mère de la malade, âgée de 56 ans, est hospitalisée pour dyspnée, œdèmes avec ascite. Les premiers symptômes ont débuté quatre ans auparavant, par une dyspnée d'effort ; au moment de son hospitalisation elle présente un anasarque. Six paracentèses ont déjà été pratiquées antérieurement.

- A l'examen : dilatation jugulaire avec reflux hépto-jugulaire, pulsation systolique, hépatique et jugulaire. A l'auscultation, on perçoit une accentuation du deuxième bruit au foyer pulmonaire, des souffles systoliques légers au niveau des foyers pulmonaire et aortique. L'abdomen est tendu avec présence d'ascite. Après ponction, le foie déborde d'un travers de main le rebord costal.
- Les examens de laboratoire montrent le résultat suivant : rapport sérine sur globuline inférieur à I, phosphatase alcaline à 32 U KA, tests hépatiques perturbés, pression veineuse à 24 cm d'eau, temps de circulation bras-langue à 23 secondes.

- L'examen radiologique montre un cœur considérablement dilaté et globuleux avec une artère pulmonaire également dilatée, l'aspect évoquant la possibilité d'une communication interauriculaire.

2) *Evolution.*

Après une ponction d'ascite, apparition de douleurs thoraciques, d'une hémoptysie, l'évolution se fait vers un état de choc et la malade meurt en cinq jours.

3) *Vérification anatomique.*

Il n'y a pas d'anomalies des valves cardiaques, ni de défaut septal. Il existe une dilatation et une sclérose artérielle pulmonaire.

Au point de vue histologique, les modifications vasculaires sont identiques, mais elles semblent un peu plus anciennes ; de très petits vaisseaux présentent des lésions de fibrose, mais il n'y a pas d'aspect d'artérite nécrosante. De nombreuses formations ressemblant à un glomérule sont trouvées.

COLEMAN (1959).

Hypertension pulmonaire primitive chez deux sœurs et un frère (9).

Obs. n° 1.

1) *Etude clinique.*

Malade de 22 ans, admise à l'hôpital à la 36^e semaine de sa 3^e grossesse, présentant de la toux et de la dyspnée. Diphtérie à l'âge de 6 ans ; pas d'autres antécédents ; les précédentes grossesses avaient été normales.

Le travail, débutant au bout de quatre jours, se fait normalement, dure deux heures. Immédiatement après, aggravation de l'état de la malade : dyspnée et cyanose ; pas d'œdèmes ; pression veineuse normale. Rythme cardiaque à 100/mn, régulier ; tension artérielle à 120/90 mm Hg. A l'auscultation : poumons clairs, souffle systolique entendu à l'apex, souffle diastolique au foyer pulmonaire. On évoque le diagnostic de sténose mitrale avec insuffisance aortique et œdème pulmonaire.

2) *Evolution.*

Malgré le traitement, collapsus brutal et mort le jour suivant.

3) *Vérification anatomique.*

Il existe 300 ml de liquide dans chaque cavité pleurale et un épanchement d'abondance moyenne dans le péricarde.

Poids du cœur : 380 g ; dilatation de l'oreillette droite et dilatation et hypertrophie du ventricule droit. L'artère pulmonaire et ses branches paraissent de calibre normal et contiennent de petites plaques d'athérome. Les poumons sont peu congestifs.

A part la congestion passive, les autres organes sont normaux.

Du point de vue histologique, les modifications les plus significatives sont limitées à l'arbre artériel pulmonaire. Le fait le plus frappant est une prolifération intimale allant des artères élastiques de 3 mm de diamètre jusqu'aux plus petites artéριοles.

- Au niveau des artères élastiques : prolifération concentrique de l'intima avec dégénérescence athéromateuse typique mais faible occlusion artérielle.
- Au niveau des artères musculaires : une grande partie d'entre elles est également atteinte par une prolifération intimale, formée de fibroblastes arrangés concentriquement avec une proportion variable de fibres élastiques et de fibres collagènes. Dans les petites artères musculaires, allant de 100 à 300 microns de diamètre, la prolifération intimale entraîne souvent un degré important de sténose. L'occlusion de certaines artères musculaires est presque complète, mais il est en règle possible de distinguer un arrangement concentrique de fibroblastes, qui témoigne de la lumière centrale initiale. Dans certaines artères, la prolifération est excentrique. Aucun thrombus récent n'est noté. La média des artères musculaires est normale dans la majorité de celles-ci, mais, dans un petit nombre d'artères musculaires, on note un amincissement focal, les fibres musculaires sont absentes dans un segment de la paroi du vaisseau et il existe une fragmentation de la couche élastique interne ou une fusion des lames élastiques interne et externe, formant une seule couche. Cet amincissement de la média est toujours associé à une prolifération intimale. On note une proportion importante de petites artères musculaires qui présentent toutes une obstruction presque complète par une prolifération intimale.
- La majorité des artéριοles est complètement ou presque complètement oblitérée par une prolifération intimale.

Obs. n° 2.

1) *Etude clinique.*

Sœur de la malade précédente, décédée à 35 ans. Les deux premières grossesses ont été normales, mais un mois avant son troisième accouchement, apparition de dyspnée et de cyanose. Le travail se déroule normalement, mais persistance de la dyspnée, avec perte de l'appétit et amaigrissement de 10 kilogs. Pas de retour des règles.

- A l'examen, un an après l'apparition de ces symptômes : légère cyanose, pas d'hippocratisme digital, pression veineuse normale, pas d'œdèmes. La tension artérielle est à 120/90 mm Hg. A l'auscultation : rythme cardiaque régulier, deuxième bruit pulmonaire augmenté, mais non dédoublé, souffle diastolique bref au foyer pulmonaire.
- A la radioscopie : dilatation du ventricule droit et arc pulmonaire dilaté ; ombres vasculaires hilaires pas particulièrement marquées, mais pulsatiles ; oreillette gauche non dilatée.
- Sur l'électrocardiogramme : aspect de prépondérance droite importante.

2) *Evolution.*

Augmentation de la dyspnée d'effort au cours des deux années suivantes. Une nouvelle hospitalisation est nécessaire chez cette malade cyanosée, en défaillance cardiaque avec hépatomégalie et œdèmes des membres inférieurs. Les images artérielles pulmonaires sont très importantes à l'examen radiologique. Trois mois plus tard, nouvelle hospitalisation : ictère, œdèmes importants, rythme cardiaque encore régulier à 120/mn. A ce moment, un souffle diastolique est entendu à l'apex ; quelques râles crépitants aux bases. La malade présente alors un collapsus brutal et meurt.

3) *Vérification anatomique.*

Il existe 900 ml de liquide dans chaque cavité pleurale et un épanchement considérable dans le péricarde.

Poids du cœur : 600 g ; dilatation et hypertrophie de l'oreillette droite et surtout du ventricule droit ; petit thrombus adhérent à l'endocarde dans le ventricule droit. Athérome étendu au niveau des artères pulmonaires ; à part une congestion des bases, les poumons sont normaux. Congestion passive des autres organes.

Du point de vue histologique, il existe une prolifération intimale importante au niveau des artères de toutes tailles et des artérioles. Les artères élastiques montrent également une dégénérescence athéromateuse typique. Il existe deux exemples d'amincissement de la média, vus sur la même coupe, mais il n'est pas possible d'estimer la fréquence de cette lésion. Il n'y a pas de thrombus récent visible, mais au niveau d'une artère, existent de petits canaux multiples, avec, par ailleurs, une lumière complètement bouchée par une prolifération intimale, qui suggèrent fortement la recanalisation d'un thrombus.

Obs. n° 3.

1) *Etude clinique.*

Frère des deux précédentes malades, âgé de 43 ans, chez qui est apparu trois mois auparavant, alors qu'il allait bien, de la dyspnée

accompagnée de palpitations. Amélioration lente et reprise de son travail 1 mois après. Une semaine plus tard, nouvel épisode semblable.

- A l'examen : absence de cyanose ; rythme cardiaque régulier à 80/mn, tension artérielle à 150/100 mm Hg ; à l'auscultation, le deuxième bruit pulmonaire est dédoublé et, après effort, perception d'un troisième bruit au bord gauche du sternum. Le foie déborde de quatre travers de doigt.
- La radioscopie thoracique montre une certaine dilatation du ventricule droit, une dilatation modérée des artères pulmonaires qui présentent une pulsatilité discrète.
- Sur l'électrocardiogramme : image de bloc de branche droit.

Le diagnostic d'hypertension pulmonaire est porté, probablement secondaire à une communication interauriculaire, et on recommande au malade d'éviter les efforts importants.

2) *Evolution.*

Un an plus tard, apparition de cyanose qui augmente progressivement, puis d'œdèmes des membres inférieurs et d'une douleur sourde, constante, au niveau du foie. L'année suivante, hospitalisation en état de défaillance cardiaque congestive avec cyanose importante, gros œdèmes et hépatomégalie. Décès au bout de trois mois, deux ans après le début des premiers symptômes.

3) *Vérification anatomique.*

Poids du cœur : 750 g ; dilatation et hypertrophie de l'oreillette droite et du ventricule droit, l'épaisseur du ventricule droit est égale à celle du ventricule gauche. Le cœur est par ailleurs normal. Présence d'un peu de liquide dans les cavités pleurales et péricardique. L'artère pulmonaire et ses branches principales paraissent dilatées et présentent des plaques d'athérome. Les poumons sont un peu congestifs ; le foie est fortement dilaté. A part la congestion passive, les autres organes sont normaux.

L'artériographie pulmonaire montre une disparition généralisée des petites artères et artérioles, disparition due à une obstruction artérielle, donnant un aspect en arbre « émondé », comme décrit par Evans.

L'examen histologique est semblable aux deux cas précédents, quoique l'obstruction des artères musculaires paraît être moins importante. Cependant, au niveau de plusieurs sections, des artères musculaires présentent une occlusion importante et, parmi certaines, il existe un épaississement de la média. De nombreuses artérioles sont bouchées. Dans certaines artères musculaires, la média est complètement désorganisée et partiellement remplacée par du tissu fibreux. Il existe seulement de rares exemples d'amincissement de la média.

Enquête familiale :

La première malade mourut après la naissance de son troisième enfant, celui-ci était cyanosé à la naissance et mourut au bout de quatre jours ; l'autopsie mit en évidence une large communication interauriculaire et une absence de rate. L'examen des poumons, artériographique et histologique ne montra aucune lésion pulmonaire.

Le premier enfant est en vie et va bien, aucune anomalie pulmonaire ou cardiaque ne fut notée à l'examen clinique, radiologique et électrique.

Le deuxième enfant mourut en vingt-quatre heures ; il était cyanosé à la naissance, pas d'autopsie.

Des enquêtes soigneuses furent faites parmi les autres membres de la famille et lorsque cela a été possible, un examen clinique, radiologique et électrique fut pratiqué.

Un frère mourut à l'âge de 6 mois, de défaillance cardiaque après une maladie qui dura 2 jours.

Dans la génération suivante, il y avait 12 enfants dont 10 étaient vivants ; il a été fait allusion à trois d'entre eux ci-dessus ; parmi les autres, un frère avait une luxation congénitale de la hanche et une sœur une hydrocéphalie.

HUSSON (1959).

Hypertension pulmonaire primitive chez le frère et la sœur (25).

Obs. n° 1.

1) *Etude clinique.*

Garçon de quatre ans, hospitalisé le 30 mai 1952. Depuis toujours sa mère avait remarqué de la dyspnée et une respiration bruyante. Le diagnostic d'asthme infantile avait été porté. L'effort trop important ou l'agitation se traduisait par une dyspnée très nette.

Trois semaines avant son hospitalisation, au cours d'efforts, se produisent trois fois, des épisodes de dyspnée et de perte de connaissance.

- A l'examen : il n'existe pas de thrill ni de souffle, mais le deuxième bruit pulmonaire est fortement augmenté. Le foie est nettement augmenté de volume.
- L'examen radiologique montre une dilatation auriculaire et ventriculaire droite.
- Sur l'électrocardiogramme : déviation axiale droite, hypertrophie ventriculaire droite.
- Un électroencéphalogramme est pratiqué qui est normal.

2) *Evolution.*

L'enfant est renvoyé chez lui au bout d'une semaine, le diagnostic reste en suspens, et l'on pense que d'autres examens complémentaires sont nécessaires.

Les symptômes persistent et l'enfant meurt subitement trois mois plus tard.

3) *Vérification anatomique.*

Poids du cœur 144 g (normalement 70-75 g). Hypertrophie et dilatation marquées de l'oreillette droite et du ventricule droit. La paroi antérieure du ventricule droit, près du septum, mesure 12 mm d'épaisseur ; la paroi ventriculaire gauche dans la région correspondante a 7 à 8 mm d'épaisseur. Il n'existe aucune anomalie du septum, des valves, des gros vaisseaux. Le diamètre transversal de l'artère pulmonaire est de 22 mm, celui de l'aorte de 14 mm.

Les sections de myocarde montrent, au niveau du ventricule droit, une hypertrophie des cellules musculaires.

Pas d'examen histologique des vaisseaux pulmonaires.

Obs. n° 2.

1) *Etude clinique.*

Fillette de trois ans, hospitalisée deux semaines après la mort de son frère en raison de l'anxiété des parents devant la similitude des symptômes chez les deux enfants. La mère avait remarqué un bombement précordial gauche, une distension des veines du cou, une dyspnée marquée et de la cyanose, depuis l'âge de trois mois. A l'effort, l'enfant se plaignait souvent de douleurs dans la poitrine ; son activité diminuait beaucoup lorsqu'elle se mit à marcher, en raison d'une dyspnée vive.

— A l'examen : cyanose douteuse ; pulsatilité des veines du cou. Aucun thrill ni souffle n'est noté, mais le deuxième bruit pulmonaire est fortement augmenté.

— Le laboratoire montre une légère polyglobulie.

— L'examen radiologique montre une dilatation cardiaque.

— Sur l'électrocardiogramme : déviation axiale droite, hypertrophie auriculaire et ventriculaire droites.

Le diagnostic d'hypertension pulmonaire primitive est envisagé, en raison de la similitude frappante des symptômes et de l'examen physique avec son frère. Un cathétérisme cardiaque est prévu, mais les parents le refusent.

2) *Evolution.*

Les symptômes persistent, l'enfant meurt subitement à l'âge de cinq ans.

3) Vérification anatomique.

Poids du cœur 241 g (75-85 g normalement). Hypertrophie ventriculaire droite marquée. La paroi ventriculaire droite mesure 20 mm d'épaisseur, celle du ventricule gauche 5 mm. Au microscope, il existe, au niveau du ventricule droit, une hypertrophie marquée des cellules musculaires et un œdème interstitiel.

Au point de vue histologique, au niveau des petites artères musculaires et des artérioles, on trouve surtout une prolifération intimale qui entraîne souvent une oblitération complète de la lumière de ces vaisseaux. Une hypertrophie musculaire de la média est notée par endroits. On ne trouve pas de thrombose récente, ni d'aspect inflammatoire aigu. Des aspects de thrombus anciens, reperméabilisés, sont rarement rencontrés.

FLEMING (1960).

Hypertension pulmonaire primitive chez la mère et la fille (16).

Obs. n° 1.

1) Etude clinique.

Femme de 32 ans dont la symptomatologie est résumée par Fleming dans le tableau suivant :

Dyspnée	Syncope	Douleurs	Douleur droite	Sensibilité	Toux	Perte récente de poids
0—4		angineuses	s/costale	au froid		
4	+	+	+	—	—	+

- L'examen radiologique montre une considérable dilatation cardiaque terminale avec clarté pulmonaire périphérique.
- Sur l'électrocardiogramme : rythme sinusal, hypertrophie ventriculaire droite avec grande flèche R et ondes T négatives en précordiales droites.
- Cathétérisme cardiaque : pression artérielle pulmonaire : 105/55 mm Hg, pression moyenne 70 ; pression artérielle brachiale 130/80 mm Hg ; débit cardiaque 2,7 l/mn ; saturation oxygénée artérielle à 93 % ; résistances vasculaires pulmonaires à 24 unités. Pas de shunt d'après l'étude des courbes de dilution. L'acétylcholine, la réserpine, l'oxygène à 100 % n'ont aucun effet sur la pression artérielle pulmonaire et sur les résistances vasculaires pulmonaires. A l'effort, la pression artérielle ne se modifie pas, mais le débit cardiaque tombe à 1,9 l/mn et les résistances vasculaires pulmonaires augmentent à 32 unités.

2) Evolution.

Aggravation progressive à partir des premiers symptômes ; mort dans un tableau de défaillance cardiaque congestive. Durée d'évolution : 18 mois.

Obs. n° 2.

1) *Etude clinique.*

Fillette de 10 ans qui ne présente aucun symptôme mais qui a été hospitalisée lorsque le diagnostic fut porté chez sa mère.

— Un cathétérisme cardiaque a été pratiqué et a donné les résultats suivants : pression artérielle pulmonaire 60/40 mm Hg, moyenne 45 ; débit cardiaque 3,7 l/mn ; résistances vasculaires à 11 unités ; saturation oxygénée artérielle à 94 %. L'acétylcholine fait diminuer la pression artérielle pulmonaire de 10 mm Hg, de même pour l'oxygène à 100 % qui fait également diminuer la pression artérielle pulmonaire de 10 mm Hg.

Enquête familiale :

Hypertension pulmonaire confirmée, après hospitalisation, chez une demi-sœur de la malade de l'observation 1. La mère de cette même malade de l'observation 1 est en bonne santé ; deux de ses frères sont morts subitement à 54 et 60 ans.

Un cousin de la malade 1 mourut subitement à 30 ans. Un an auparavant il avait perdu son emploi pour insuffisance pondérale et état physique trop faible. L'examen physique ne montre alors aucune anomalie ; sur la radio faite à ce moment : les champs pulmonaires sont clairs et il existe une dilatation considérable de l'oreillette droite et du ventricule droit. L'artère pulmonaire n'est pas particulièrement dilatée. Apparition de plusieurs syncopes d'effort peu de temps avant sa mort. Décès au cours d'une syncope.

VAN BOGAERT (1961).

Hypertension pulmonaire primitive chez le frère et la sœur (44).

Obs. n° 1.

1) *Etude clinique.*

Jeune fille de 12 ans, dont les premiers signes de souffrance cardiaque sont apparus depuis un an. On relève dans ses antécédents, la rougeole à 7 ans, un ictère fébrile durant 3 semaines à 11 ans, une dermatose ayant débuté à l'âge de 5 ans, qui pourrait être un prurigo. En novembre 1959, la mère constate qu'elle est nettement plus fatigable que normalement et que l'effort prolongé entraîne une dyspnée et une discrète cyanose. Au cours de l'été 1959, en effet, elle nageait jusqu'à 5 fois par jour sans en être incommodée, lorsque cette symptomatologie fonctionnelle est apparue brutalement.

— A l'examen : on note un choc perceptible dans le troisième espace intercostal gauche ; à l'auscultation accentuation de B 1 à la pointe, dédoublement de B 2 au foyer pulmonaire,

souffle diastolique au niveau du troisième espace intercostal gauche. La tension artérielle est à 110/70 mm Hg ; les artères périphériques sont palpables ; il n'y a pas d'œdèmes ; le foie n'est pas palpable.

- L'examen radioscopique montre un cœur fortement augmenté de volume avec un arc inférieur droit très prononcé, un arc moyen gauche bombé surtout dans sa partie supérieure ; l'artère pulmonaire droite est très pulsatile.
- Sur l'électrocardiogramme : axe droit à 130° ; aspect qR en V_1 , rS en V_6 .
- Les examens de laboratoire ne montrent rien de particulier sauf des tests hépatiques légèrement troublés.
- Le cathétérisme droit montre : une pression capillaire à 7 mm Hg ; une pression artérielle pulmonaire à 110/60 mm Hg ; une pression ventriculaire droite à 111/7 mm Hg ; une pression systémique à 110/75 mm Hg. Aucun shunt n'est mis en évidence par l'oxymétrie et le passage de la sonde. Le débit cardiaque est de 3,5 l/mn et les résistances vasculaires pulmonaires sont de 1 676 dynes/sec./cm⁻⁵.
- Les études de la fonction pulmonaire montrent : capacité vitale à 1,7 l (90 % de la valeur normale à 11 ans), Tiffeneau à 82 %.

2) *Evolution.*

Au bout de trois mois apparaissent une cyanose discrète au repos et intense à l'effort, des syncopes brutales d'effort, une dyspnée intense au moindre effort et des œdèmes.

- A l'examen : le rythme sinusal est à 110/mn, on entend un galop présystolique, surtout net dans la région xyphoïdienne et un souffle diastolique dans le 3^e espace intercostal gauche. La tension artérielle est à 110/70 mm Hg ; le foie déborde d'une main, il n'y a pas d'ascite. Il existe des râles de stase au niveau des deux bases pulmonaires ; la pression veineuse est à 30 cm d'eau.
- A l'examen radioscopique, le cœur apparaît très augmenté de volume, avec un arc inférieur droit très dilaté, un arc moyen gauche saillant dans sa partie supérieure ; il existe une stase hilaire.
- L'électrocardiogramme est inchangé et les examens de laboratoire montrent une légère polyglobulie ainsi que des tests hépatiques toujours troublés.

Mise au repos complet, avec un régime désodé strict, tonocardiaques et diurétiques, son foie diminue rapidement de volume, ses

œdèmes disparaissent, le rythme cardiaque ralentit, le galop devient à peine audible, la pression veineuse tombe à 13 cm d'eau. Subjectivement la malade va beaucoup mieux, au repos il ne persiste ni dyspnée, ni cyanose. Elle rentre chez elle, tout effort lui est interdit, le régime et le traitement médical sont poursuivis. Pendant un an son état reste stationnaire.

En avril 1961, à la suite d'un épisode bronchitique, nouvelle poussée d'insuffisance cardiaque. Il existe une polyglobulie discrète à 5 700 000, l'hémoglobine est à 16,1 g, hématocrite à 58. Un collapsus irréductible s'installe en l'espace d'une semaine et la malade meurt le 14 avril 1961.

3) *Vérification anatomique.*

Le péricarde contient quelques cc de liquide. Le cœur paraît énorme. Le ventricule droit dilaté et hypertrophié forme la partie prédominante de la masse ventriculaire. L'oreillette droite est également très dilatée. Il n'y a pas de défaut septal, ni de lésions vasculaires macroscopiques. L'épaisseur du ventricule droit est de 10 mm dans la chambre de remplissage, 12 mm au niveau de la chambre de chasse. Les poumons ne présentent aucune lésion macroscopique ; à la section, on trouve une grosse plaque d'athérome frais dans le tronc de l'artère pulmonaire gauche.

L'examen histologique montre :

- au niveau des artères élastiques : aspect d'athérome débutant ;
- au niveau des artères musculaires (1000 à 100 microns) : il n'existe pas de phénomènes dégénératifs, l'hypertrophie pure de la média est frappante ; leur calibre est rétréci ;
- au niveau des artérioles (moins de 100 microns) : l'hypertrophie de la média est encore plus importante ; il s'y associe des modifications des couches élastiques et les lumières de ces artérioles sont extrêmement réduites.

Obs. n° 2.

1) *Histoire clinique.*

La mère de cet enfant aurait constaté dès l'âge de quelques mois une cyanose des lèvres lors des cris de l'enfant et lors de l'effort. Il semble plus fatigable qu'un enfant de son âge. Il semble avoir présenté la même dermatose que sa sœur, mais n'a jamais eu d'infection pulmonaire ni hémoptysie.

- A l'examen, pratiqué pour la première fois à l'âge de 5 ans, l'auscultation montre une accentuation du premier bruit à la pointe et un dédoublement du deuxième bruit au foyer pulmonaire. Il n'y a pas d'hépatomégalie ni d'œdèmes périphériques.

- La radiographie thoracique montre un cœur augmenté de volume avec un arc inférieur droit très marqué, un arc moyen bombé surtout dans sa partie supérieure.
- L'électrocardiogramme montre un axe droit.
- Le cathétérisme droit montre : pression dans l'oreillette droite : 10 mm Hg, pression ventriculaire droite : 55/7 mm Hg ; pression dans l'artère pulmonaire 55/25 mm Hg, moyenne 45 mm Hg ; pression capillaire 4 mm Hg. L'oxymétrie ne décele aucun shunt intracardiaque.

L'auscultation et l'image radiologique se superposent exactement à celle de sa sœur ; mais la pression dans l'artère pulmonaire est plus faible.

2) *Evolution.*

Quelques mois après, apparition d'une cyanose intense et d'une dyspnée d'effort marquée. Des syncopes se produisent à plusieurs reprises au cours de l'effort avec crises oculogyres, convulsions et troubles sphinctériens. Rapidement s'installent un gonflement abdominal, des douleurs dans la même région, des vomissements. L'enfant meurt en l'espace de quatre jours au cours d'une crise convulsive.

3) *Vérification anatomique.*

Elle n'a pas été faite.

Enquête familiale :

La mère de ces enfants (30 ans) : examen clinique négatif, silhouette cardiaque normale, électrocardiogramme normal, BW négatif.

Le père : examen clinique également négatif, radiographie et électrocardiogramme sont normaux ; le BW est négatif.

Les autres enfants : l'un, âgé de 9 ans, a un examen clinique négatif, une silhouette cardiaque normale ; le cathétérisme montre : pression artérielle pulmonaire à 32/8 mm Hg ; pression capillaire à 9 mm Hg ; pas de shunt.

L'autre, âgé de deux ans, a un examen clinique et radiologique normal.

BOITEAU (1963).

Hypertension pulmonaire primitive chez deux sœurs (3).

Obs. n° 1.

1) *Etude clinique.*

Malade âgée de 28 ans, ne présente aucun symptôme jusqu'en 1957 ; apparition alors de dyspnée, de fréquentes douleurs tho-

raciques antérieures, constrictives irradiant à l'épaule gauche, ainsi que de vertiges et de perte de l'équilibre fréquents.

- A l'examen : tension artérielle à 110/70 mm Hg ; pouls à 70/mn ; battement parasternal gauche au niveau du deuxième espace intercostal. A l'auscultation : deuxième bruit dédoublé au foyer pulmonaire avec composante pulmonaire fortement accentuée, quatrième bruit perçu à l'apex, pas de souffle. L'examen pulmonaire est normal à l'auscultation, le foie n'est pas palpable ; le reste de l'examen est normal.
- Les examens de laboratoire ne montrent aucune anomalie.
- La radiographie thoracique montre une silhouette cardiaque dans les limites de la normale, excepté un 2° arc dilaté ; la vascularisation pulmonaire est diminuée à la périphérie.
- Sur l'électrocardiogramme et le vectocardiogramme : hypertrophie ventriculaire droite.
- Le cathétérisme cardiaque droit montre une pression pulmonaire entre 80 et 90 mm Hg pour la systolique dans l'artère pulmonaire principale ; la pression capillaire est normale ; aucun shunt n'est décelé par l'oxymétrie ou les courbes de dilution.

2) *Evolution.*

Défaillance ventriculaire droite un an plus tard ; traitement par la digitale ; perte de poids d'environ 10 kg.

Actuellement la malade va bien, peut vaquer à ses occupations normales, mais a dû être fréquemment hospitalisée en raison de douleurs thoraciques et d'une asthénie importante.

Obs. 2.

1) *Etude clinique.*

Malade âgée de 44 ans, sœur de la précédente, qui est vue pour la première fois au printemps 1957. Elle raconte qu'elle a eu une grippe avec courbatures généralisées, toux, douleurs thoraciques, température. Les semaines suivantes, apparition de vertiges et de cyanose des lèvres, puis de nausées, quelques vomissements et un inconfort abdominal.

- A l'examen : tension artérielle à 110/80 mm Hg ; cyanose des lèvres ; turgescence jugulaire. A l'auscultation : rythme cardiaque régulier à 100/mn ; souffle systolique intense, rugueux et souffle diastolique au niveau du 3°, 4° espace intercostal gauche ; deuxième bruit dédoublé et claqué au foyer pulmonaire. Examen pulmonaire normal sauf quelques râles crépitants aux bases. Le foie déborde de 7 cm le rebord costal ; œdèmes des membres inférieurs.
- Examens de laboratoire : hématoците 50 ; urée sanguine 0,20 ; VS 2 mm.

Digitalisation mais de façon discontinue en raison des nausées. Détérioration progressive malgré une surveillance médicale stricte du régime sans sel, des anticoagulants et des diurétiques.

- Le cathétérisme droit montra une hypertension pulmonaire importante à 110/50 mm Hg, une pression capillaire normale, absence de tout shunt par l'étude oxymétrique.

2) *Evolution.*

Trois jours après le cathétérisme, apparition d'une asthénie extrême, de plusieurs syncopes ainsi que d'une dyspnée intense. Décès quelques jours plus tard.

3) *Vérification anatomique.*

Poumons : congestion importante généralisée avec, par endroits, liquide d'œdèmes dans les espaces alvéolaires. Les artères pulmonaires présentent un degré variable d'épaississement, tandis que quelques-unes paraissent complètement obstruées et recanalisées.

Poids du cœur : 325 g ; coronaires : peu ou pas d'athérome ; l'oreillette droite est extrêmement dilatée ; le ventricule droit modérément dilaté, sa paroi a 7 mm d'épaisseur en moyenne ; épaisseur du ventricule gauche : 1,2 cm à son maximum. Les valves cardiaques sont normales, sans aucun signe d'atteinte rhumatismale ; il n'y a pas de shunt. Quelques petites plaques d'athérome au niveau de la partie initiale de l'aorte.

Examen microscopique du cœur : dilatation modérée des fibres myocardiques, très peu de fibrose interstitielle, pas de réaction inflammatoire, congestion des vaisseaux.

Enquête familiale :

3 autres membres de la famille ont été examinés. Une sœur, âgée de 44 ans, eut un cathétérisme droit qui se révéla normal. Deux frères, âgés de 46 et 54 ans, eurent un examen clinique, radiologique et électrique normal. Un autre frère de 46 ans avait probablement une affection coronarienne.

La mère, âgée de 72 ans, vit encore, sans affection cardiaque connue. Le père est décédé à 66 ans d'une atteinte cardiaque athéromateuse.

MELMON (1963).

Hypertension pulmonaire primitive chez deux sœurs, le père et l'oncle (33).

1) *Etude clinique.*

Aucun symptôme chez cette malade jusqu'en 1955 ; apparition à l'âge de 30 ans d'une dyspnée d'effort, de syncopes d'effort et de douleurs précordiales sans rapport avec l'effort et non soulagées par la trinitrine. Un cathétérisme pratiqué en 1959 montre une hypertension pulmonaire sans preuve de shunt, de lésion vasculaire ou d'anomalie du ventricule droit. Traitement par anticoagulants, digitaliques et restriction sodée sans aucun changement dans le tableau clinique.

Un cathétérisme est refait en 1960 et donne des résultats semblables à ceux précédemment obtenus. La dyspnée d'effort, les douleurs thoraciques et les syncopes persistaient, mais sans aggravation. Rien dans les antécédents de cette malade ou à l'examen ne permettait d'évoquer une origine embolique. La première grossesse à l'âge de 17 ans s'était déroulée normalement, l'enfant était normal. Son deuxième enfant mourut à l'âge de 4 jours au cours d'une convulsion.

L'autopsie montra l'absence congénitale d'un poumon, l'hypoplasie de l'autre ; cœur normal ; pas d'examen histologique.

- A l'examen en 1961 : deuxième bruit palpable ; à l'auscultation, dédoublement serré du deuxième bruit avec accentuation de la composante pulmonaire, click systolique d'éjection pulmonaire. L'examen pulmonaire est normal. Il n'y a pas d'hépatomégalie, d'œdème ou de cyanose.
- Examens de laboratoire : examen d'urine, numération formule, urée sanguine, électrolytes sériques, sont dans les limites de la normale.
- A l'examen radiologique : dilatation du ventricule droit, dilatation de l'artère pulmonaire et de ses branches principales, diminution de la vascularisation à la périphérie des champs pulmonaires, oreillette gauche non dilatée. Le parenchyme pulmonaire paraît normal.
- Sur l'électrocardiogramme : rythme sinusal, déviation axiale droite et hypertrophie ventriculaire droite.
- Fonction ventilatoire normale ; capacité de diffusion : 13 ml/mn/mm Hg et gradient alvéolo-artériel d'oxygène de 9 mm Hg.
- Un nouveau cathétérisme droit montre des résultats semblables aux précédents, excepté une légère diminution de la pression artérielle pulmonaire moyenne. Même à ce moment, aucun signe d'insuffisance ventriculaire droite ; saturation artérielle périphérique à 91,6 % et montant à 99,4 % sous oxygène à 100 %.

2) *Evolution.*

Etat clinique inchangé au moment de la publication de cette observation.

Obs. n° 2.

1) *Etude clinique.*

Sœur de la précédente malade ; apparition progressive d'asthénie à 42 ans, 17 ans après sa seule grossesse. Durant les deux années suivantes, une dyspnée d'effort importante accompagnée de céphalées, d'anorexie, d'une perte de poids de 3,2 kg, se développe.

- A l'examen : tension artérielle à 95/60 mm Hg ; pouls à 100, régulier ; à l'auscultation accentuation du deuxième bruit au foyer pulmonaire, pas de souffle, pas de signes pulmonaires anormaux. En outre, hépatomégalie avec important reflux hépato-jugulaire et œdèmes des membres inférieurs. Le reste de l'examen et les examens de laboratoire sont normaux.
- Sur la radiographie thoracique : dilatation du ventricule droit, dilatation symétrique des artères pulmonaires et importance des régions hilaires ; diminution de la vascularisation pulmonaire périphérique.
- Sur l'électrocardiogramme : déviation axiale droite, hypertrophie ventriculaire droite et auriculaire droite.
- Cathétérisme droit : pression dans l'artère pulmonaire : 110/60 mm Hg ; dans le ventricule droit : 110/25 mm Hg. Les courbes de dilution de colorants ne mettent en évidence aucun shunt. La saturation oxygénée artérielle est à 97 %.

2) *Evolution.*

Aggravation rapide de l'état de la malade le mois suivant en dépit des digitaliques, des anticoagulants, de l'oxygène. Mort en insuffisance cardiaque droite à 45 ans, 3 ans après le début des symptômes.

3) *Vérification anatomique.*

Dilatation et hypertrophie de l'oreillette droite et du ventricule droit ; pas de défaut septal, pas d'anomalies valvulaires ; ventricule gauche normal. Les artères pulmonaires sont dilatées et présentent des plaques d'athérome ; l'aorte est normale. Congestion importante du foie et de la rate ; poumons normaux à un examen superficiel.

Examen microscopique : dilatation des petites artères pulmonaires musculaires. Quelques vaisseaux sont dilatés par endroits, et d'autres montrent des proliférations intimes fibreuses importantes qui obstruent leur lumière à des degrés variables ; dans les vaisseaux

ainsi obstrués, la média est mince et atrophique, formée seulement des membranes élastiques externe et interne. Les artérioles sont largement perméables, sans prolifération intimale. Pas de réactions inflammatoires dans aucun des vaisseaux pulmonaires.

Obs. n° 3 (grand-mère).

1) *Etude clinique.*

Son médecin consigna méticuleusement les détails de sa maladie et de celle de son fils. Il nota « l'apparition progressive de dyspnée sans raison apparente à 35 ans », 5 ans après la dernière grossesse de la malade, grossesses qui avaient toutes été sans complications. Pendant les années suivantes, il nota successivement l'aggravation de la dyspnée, l'apparition d'une syncope et d'œdèmes importants des membres inférieurs.

Les signes physiques qui l'impressionnèrent étaient « l'hyperactivité du cœur, l'augmentation de volume du foie et l'accumulation de liquide dans l'abdomen.

2) *Evolution.*

La malade mourut subitement à 45 ans, 10 ans après l'apparition des premiers symptômes.

3) *Vérification anatomique.*

L'autopsie pratiquée par son médecin fut consignée comme suit : « le côté droit du cœur est plus gros que le gauche, observation inhabituelle. Les vaisseaux venant du cœur droit dilaté sont très dilatés, mais non obstrués, et les poumons semblent normaux ». Le médecin ajouta qu'il n'avait jamais vu un tel cas auparavant. Il fut particulièrement impressionné par la maladie de cette femme, car pendant la dernière phase de sa maladie, son fils commença à présenter lui-même des signes cliniques.

Obs. n° 4 (oncle).

1) *Etude clinique.*

Apparition de dyspnée à 17 ans. Il consulte le même médecin que sa mère, qui note un ensemble similaire de symptômes : dyspnée progressivement croissante, faible tolérance à l'effort, somnolence et syncopes répétées. L'examen physique montre un cœur de volume normal, des poumons normaux, un foie palpable et des œdèmes des membres inférieurs.

2) *Vérification anatomique.*

Le malade est tué accidentellement en 1908 et à l'autopsie le médecin note : « un élargissement du ventricule droit sans autre anomalie

cardiaque, avec des artères pulmonaires fortement dilatées mais non obstruées et des poumons qui paraissent normaux à un examen superficiel. »

Obs. n° 5 (père).

1) *Etude clinique.*

Apparition tout d'abord de dyspnée d'effort, puis de cyanose et d'œdèmes des membres inférieurs passagers à 53 ans. Hospitalisé trois fois, en raison d'une dyspnée importante et de douleurs précordiales, non déclenchées par l'exercice et non calmées par la trinitrine ou le repos. A 62 ans, des lipothymies et des syncopes graves d'effort apparaissent, puis de la toux, des hémoptysies, de la dyspnée paroxysmique nocturne. Pas d'infection urinaire.

- A l'examen pratiqué en 1947, alors que le malade a 60 ans : tension artérielle à 100/70 mm Hg ; ventricule droit perçu à la palpation, deuxième bruit accentué au foyer pulmonaire, pas de souffle cardiaque, examen pulmonaire normal. Pas d'œdèmes des membres inférieurs. Le reste de l'examen est normal de même que l'analyse d'urine, la numération sanguine et les électrolytes sériques.
- La radiographie thoracique montre une périphérie pulmonaire anormalement claire et avasculaire avec dilatation du ventricule droit et des artères pulmonaires dans les régions hilaires.
- Sur l'électrocardiogramme : tachycardie sinusale, déviation axiale droite, hypertrophie ventriculaire droite avec grande flèche R en V₁ et V R et onde S profonde en V₆.

2) *Evolution.*

Durant les quatre années et demie suivantes, la dyspnée et les douleurs thoraciques s'accroissent. Plusieurs clichés thoraciques montrent un ventricule droit dilaté et une dilatation progressive de l'artère pulmonaire. Le malade meurt subitement à 65 ans, 12 ans après le début des premiers symptômes.

Enquête familiale :

Outre ces 5 malades, des renseignements sont obtenus chez tous les membres de cette famille, sauf chez 13 d'entre eux. Des signes suggestifs d'hypertension pulmonaire sont retrouvés par des questionnaires et par des discussions avec les médecins de la famille. 17 de ces personnes qui ont été examinées ont un ou plusieurs signes d'hypertension pulmonaire. Enfin, chez 30 autres membres de la famille qui ont subi un examen médical, aucun autre cas d'hypertension pulmonaire primitive n'est trouvé.

PARRY (1966).

Hypertension pulmonaire primitive chez la mère et deux filles (37).

Obs. n° 1.

1) *Etude clinique.*

Cette malade est vue pour la première fois en 1956, à l'âge de 44 ans, l'examen cardiaque et pulmonaire est cliniquement normal. Elle est vue à nouveau en 1959, se plaignant d'une dyspnée croissante et présentant des œdèmes des membres inférieurs.

- A l'examen : tension artérielle à 118/80 mm Hg, souffle systolique mitral important, avec frémissement, deuxième bruit pulmonaire claqué et dédoublé, hépatomégalie, hippocratisme digital modéré, mais pas de cyanose nette.
- Les examens de laboratoire montrent une urée sanguine normale, une hémoglobine à 10,7 g/100 ml.
- La radiographie thoracique montre une dilatation cardiaque avec congestion des bases pulmonaires.

2) *Evolution.*

La malade suit un traitement digitalo-diurétique et constate une amélioration importante. Un an plus tard, nouvelle hospitalisation en défaillance cardiaque droite marquée. La tension artérielle est à 100/50 mm Hg, le deuxième bruit pulmonaire est très accentué. Pas de réponse au traitement et décès peu de temps après.

Obs. n° 2.

1) *Etude clinique.*

Fille de la malade précédente, âgée de 23 ans ; va bien jusqu'en 1958, puis apparition d'une asthénie croissante depuis cinq mois, amaigrissement de près de 12 kg durant cette période et 8 jours avant son hospitalisation douleur violente du côté thoracique gauche.

- A l'examen : tension artérielle à 140/80 mm Hg ; les bruits du cœur sont normaux à l'auscultation.
- L'examen radiologique montre une légère dilatation cardiaque.

2) *Evolution.*

Elle présente des hémorragies nasales récurrentes en 1960 et 1961, et au cours de sa dernière grossesse, un deuxième bruit augmenté au foyer pulmonaire est noté. La tendance hémorragique est inventoriée avec des résultats négatifs. Deux mois plus tard, alors qu'elle est à la 36^e semaine de sa grossesse, elle est admise à la maternité en défaillance cardiaque importante et décède en quelques heures.

Obs. n° 3.

1) *Etude clinique.*

Jeune femme de 25 ans, fille de la malade de l'observation n° 1, vue pour la première fois en 1962, pour une dyspnée croissante depuis la naissance de sa fille, deux ans auparavant. La marche en terrain plat est possible, mais la montée des escaliers difficile.

- A l'examen : pas de cyanose, ni d'hippocratisme ; jugulaires non turgescents : la tension artérielle est à 110/70 mm Hg ; pas d'œdèmes des membres inférieurs. A l'auscultation, dédoublement serré du deuxième bruit avec accentuation de la composante pulmonaire, souffle systolique au niveau du deuxième, troisième espace intercostal gauche.
- L'examen radiologique montre un cœur légèrement dilaté transversalement et un 2° arc également dilaté.
- L'électrocardiogramme montre une hypertrophie ventriculaire droite.
- Cathétérisme : pression artérielle pulmonaire à 90/30 mm Hg, pression ventriculaire droite à 90/0 mm Hg ; il n'y a pas de shunt ; le débit cardiaque est bas ; les courbes de dilution sont normales.

2) *Evolution.*

Aggravation rapide avec dyspnée croissante et la malade meurt de défaillance cardiaque congestive.

3) *Vérifications anatomiques.*

Les 3 malades présentent des lésions similaires. Grosse hypertrophie et dilatation du ventricule droit, dilatation de l'oreillette droite, insuffisance tricuspidiennne ; foie, rate, reins de stase ; pas d'anomalie congénitale à l'examen macroscopique ; valves cardiaques normales.

Les modifications histologiques sont également similaires :

- Au niveau des artères pulmonaires les plus larges : prolifération intimale, déchirement des lames élastiques, épaississement des couches musculaires et fibrose ; athérome des gros troncs.
- Au niveau des artères pulmonaires de taille moyenne : prolifération intimale et hypertrophie modérée des couches musculaires. Le degré de prolifération est variable, plus marqué au niveau des bifurcations ; certaines artères musculaires sont complètement oblitérées par la prolifération intimale.
- Au niveau des artérioles : prolifération intimale, parfois associée à une nécrose fibrinoïde des parties plus profondes. Dans certains cas, ceci ressemblait curieusement à un glomérule.

Les lésions endothéliales d'aspect glomérulaire sont habituellement péribronchiques et adjacentes ou entourées par un grand nombre de capillaires dilatés, pleins de sang.

Enquête familiale :

Les grands-parents sont décédés, l'un à 74 ans, l'autre à 63 ans, ce qui rend peu probable le diagnostic d'hypertension pulmonaire primitive. Ils avaient deux filles ; l'une mourut à 30 ans d'une affection cardiaque, pense-t-on, mais il n'y a pas eu d'autopsie. Son fils, âgé de 34 ans, va bien. L'autre fille est la malade de l'observation n° 1 ; outre ses deux filles (obs. n° 2 et 3), elle eut deux fils qui sont en bonne santé et ne présentent aucun signe d'hypertension pulmonaire. La malade de l'observation n° 3 a une fille âgée de 4 ans qui est en bonne santé.

KINGDON (1966).

Hypertension pulmonaire primitive chez le père, le fils, la fille (28).

Obs. n° 1.

1) *Etude clinique.*

Ce malade, âgé de 22 ans, est hospitalisé en 1956, pour dyspnée d'effort progressivement apparue depuis deux ans. Un examen, fait à 16 ans, s'était avéré normal. Une radiographie thoracique faite un an avant son hospitalisation, montrait un cœur augmenté de volume et six mois plus tard se produisit une hémoptysie isolée. Le malade est alors soumis à un régime peu salé et à un traitement digitalique. Au moment de son hospitalisation, il ne peut monter qu'un seul étage.

- A l'examen : on note une distension jugulaire ; à l'auscultation, on entend un dédoublement serré du deuxième bruit avec une composante pulmonaire fortement accentuée et un souffle holosystolique, rude, 3/6, maximum au troisième espace intercostal gauche, le long du sternum. Le foie est palpable ; il n'y a pas d'hippocratisme, ni de cyanose, ni d'œdèmes.
- Examens de laboratoire : hémoglobine : 17,9 g/100 ml ; hématocrite : 56 % ; examen urinaire normal.
- La radiographie thoracique montre une importante dilatation cardiaque avec dilatation du ventricule droit et de l'artère pulmonaire.
- Sur l'électrocardiogramme : rythme sinusal, hypertrophie ventriculaire droite, hypertrophie auriculaire droite, trouble de conduction ventriculaire droit.
- Le cathétérisme droit donne les résultats suivants : pression artérielle pulmonaire à 88/54 mm Hg ; pression moyenne dans l'oreillette droite à 13 mm Hg ; pression capillaire à 6 mm Hg ; il n'y a pas de shunt.

2) *Evolution.*

Plusieurs semaines après sa sortie de l'hôpital, le malade meurt dans sa voiture, après avoir fait des efforts très importants, semble-t-il, pour quitter celle-ci.

3) *Vérification anatomique.*

Poids du cœur : 420 g ; le ventricule droit est fortement dilaté et hypertrophié ; l'oreillette droite est légèrement dilatée ; le foramen ovale n'est pas perméable ; aucune communication interauriculaire ou ventriculaire ; les valves cardiaques sont normales ; les vaisseaux pulmonaires principaux sont dilatés et présentent un degré important d'athérosclérose.

L'examen histologique montre au niveau des petites artères musculaires une hypertrophie de la média, une prolifération intimale réduisant la lumière des vaisseaux et allant parfois jusqu'à l'obstruction complète. On note également des lésions plexiformes.

Obs. n° 2.

1) *Etude clinique.*

Sœur du précédent malade, hospitalisée en 1965, à 27 ans, pour dyspnée d'effort. Elle a eu une première grossesse à 24 ans, au cours de laquelle fut noté un œdème des chevilles. Sa deuxième grossesse, un an plus tard, fut troublée par une dyspnée importante et par des œdèmes. Après cette grossesse, elle se plaint de dyspnée d'effort croissante, d'asthénie, présente des œdèmes des membres inférieurs. Elle suit alors un traitement digitalo-diurétique, un régime hyposodé et son état s'améliore.

- A l'examen : fermeture pulmonaire palpable ; à l'auscultation, dédoublement fixe, serré, du deuxième bruit avec composante pulmonaire fortement accentuée, souffle systolique d'éjection 2/6 à la base, troisième bruit le long du bord gauche du sternum. Le foie déborde de 8 cm le rebord costal, la rate est palpable, présence d'œdèmes des membres inférieurs ; pas de cyanose, pas d'hippocratisme. Il existe une onde a auriculaire importante sur le pouls veineux jugulaire.
- Examens de laboratoire : hémoglobine à 16,5 g/100 ml ; hématocrite à 53 % ; examen urinaire normal.
- La radiographie thoracique montre une dilatation du ventricule droit et du tronc de l'artère pulmonaire.
- Sur l'électrocardiogramme : rythme sinusal, bloc du premier degré, axe droit, hypertrophie ventriculaire et auriculaire droites.
- Le cathétérisme droit donne les résultats suivants : pression dans l'artère pulmonaire à 90/30 mm Hg ; pression ventricu-

laire droite à 90/8 mm Hg ; pression moyenne dans l'oreillette droite à 4 mm Hg ; pression capillaire à 4 mm Hg ; il n'y a pas de shunt. La pression dans l'artère pulmonaire ne se modifie pas après dix minutes d'oxygène à 100 %.

2) *Evolution.*

La malade est mise aux anticoagulants, son état clinique semble se stabiliser.

Obs. n° 3.

1) *Etude clinique.*

Père des deux précédentes malades, qui mourut à 56 ans. Apparemment en bonne santé lorsqu'apparaît, deux ans avant sa mort, une dyspnée d'effort croissante qui va rester le principal symptôme jusqu'à sa mort.

- A l'examen 5 mois avant la mort : cyanose, rythme respiratoire augmenté, distension jugulaire avec grande onde a sur le pouls jugulaire. L'auscultation montre un dédoublement serré du deuxième bruit, avec composante pulmonaire accentuée et présence d'un troisième bruit. Le foie déborde de 8 cm le rebord costal ; la jambe gauche, plus grosse que la droite, est œdématiée ; il n'y a pas d'hippocratisme.
- La radiographie thoracique montre une dilatation ventriculaire droite et artérielle pulmonaire.
- L'électrocardiogramme montre une déviation axiale droite, une hypertrophie ventriculaire et auriculaire droite.

2) *Evolution.*

Son état se détériore durant les mois suivants, la cyanose et l'hépatomégalie progressent jusqu'à la mort.

3) *Vérification anatomique.*

L'oreillette droite est fortement dilatée ; la paroi ventriculaire droite a 8 mm d'épaisseur ; l'anneau tricuspide dilaté a 16 cm de circonférence ; les valves cardiaques sont normales ; il n'y a pas de shunt. Le parenchyme pulmonaire est ferme à la coupe ; les troncs pulmonaires principaux sont dilatés.

A l'examen histologique : athérosclérose au niveau des gros troncs pulmonaires ; au niveau des artères musculaires et des artérioles, la lumière est rétrécie par une prolifération intimale avec parfois oblitération complète ; présence de lésions plexiformes.

(Enquête familiale :

Les deux enfants et la mère de la malade de l'observation n° 2 sont en bonne santé, et ne présentent aucun signe d'hypertension pulmonaire. On ne trouve de maladie cardiaque chez aucun des membres de la famille, excepté que la mère du malade de l'observation n° 3 mourut à 59 ans, sans doute d'une affection cardiaque.

ROGGE (1966).

Hypertension pulmonaire primitive chez le père et la fille (40).

Obs. n° 1.

1) *Etude clinique.*

Homme de 48 ans, hospitalisé le 12 mai 1965, pour douleur thoracique et dyspnée croissante apparues un an et demi à deux ans auparavant. Cet homme a présenté, au mois de mars de la même année, une douleur thoracique gauche intense qui fait penser à un infarctus du myocarde, mais qui n'est pas confirmé par les examens de laboratoire et l'électrocardiogramme. Par la suite, apparition d'orthopnée et d'œdèmes des membres inférieurs. En outre, le malade note que sa main gauche devient insensible et blanche lorsqu'il sort par temps froid, puis prend une couleur violet foncé en se réchauffant, mais n'est pas douloureuse. De plus, le malade fait plusieurs épisodes de confusion mentale.

- A l'examen : tension artérielle à 140/90 mm Hg ; pouls à 92, régulier ; on note une distension jugulaire et une grande onde a sur le pouls veineux ; le ventricule droit est perçu à la palpation. L'auscultation montre un premier bruit assez intense, un deuxième bruit étroitement dédoublé à l'inspiration avec une composante pulmonaire plus intense que l'aortique. Il existe un bruit de galop très net le long du bord gauche du sternum. Aucun souffle n'est perçu. Il n'y a pas d'œdèmes, mais il existe une cyanose périphérique.
- Les examens de laboratoire habituels sont normaux.
- La radiographie de face est paradoxalement normale.
- Sur l'électrocardiogramme : axe à 90°, trouble important de la repolarisation de V_1 à V_4 , avec ondes T négatives et profondes, T également inversée en D_2 , D_3 et VF.
- Le cathétérisme droit montre : pression auriculaire droite moyenne à 11 mm Hg ; pression ventriculaire droite à 75/14 mm Hg ; pression dans l'artère pulmonaire à 80/40 mm Hg ; pression capillaire à 16 mm Hg ; pression au niveau de l'artère brachiale à 128/88 mm Hg. Le débit cardiaque est à 21/mn, l'index cardiaque est à 1,3 l/mn/m², les résistances vasculaires pulmonaires sont à 1910 dynes/sec./cm².

L'étude des saturations oxygénées, des courbes de dilution, montre qu'il n'existe pas de shunt. Il n'y a pas de gradient de pression à travers l'orifice pulmonaire. Les pressions dans l'artère pulmonaire ne diminuent pas après oxygène à 100 %.

- L'angiographie pulmonaire ne montre pas d'aspect en « arbre mort » de la vascularisation pulmonaire ; la scintigraphie pulmonaire ne montre pas d'anomalie.
- Les études de la fonction pulmonaire sont normales, à l'exception de la capacité de diffusion du CO qui est diminuée.

2) *Evolution.*

Le malade est traité par digitaliques et anticoagulants. Son état se détériore progressivement, en particulier apparaissent des syncopes. On ne note aucune modification au niveau des artères pulmonaires sur les clichés thoraciques. Quatre jours avant sa mort, se produit une chute de la tension artérielle et réapparaissent des douleurs thoraciques ressemblant à l'angine de poitrine. Un électrocardiogramme fait à ce moment montre le développement de l'hypertrophie ventriculaire droite par rapport au précédent tracé. Le malade décède le 24 janvier 1966.

3) *Vérification anatomique.*

Poids du cœur 340 g ; les coronaires sont saines, il n'existe aucune zone d'infarctus ; hypertrophie et dilatation de l'oreillette droite et du ventricule droit ; les valves cardiaques sont normales ; il n'y a pas de défaut septal ; le foramen ovale n'est pas perméable. Il existe d'importantes plaques jaunes au niveau de l'intima des gros vaisseaux pulmonaires ; aucun caillot n'est mis en évidence.

L'étude histologique montre une prolifération intimale marquée, entraînant un rétrécissement de la lumière de la plupart des petites artères musculaires, une athérosclérose au niveau des branches pulmonaires principales.

Obs. n° 2.

1) *Etude clinique.*

Fille du malade précédent qui mourut à l'âge de 18 ans. A 14 ans, première grossesse normale et naissance d'une fille. Nouvelle grossesse à 17 ans. Elle est alors hospitalisée au quatrième mois pour syncopes fréquentes et hoquet.

- A l'examen : paralysie de la corde vocale gauche, souffle systolique à l'auscultation, cyanose.
- La radiographie montre une cardiomégalie modérée avec dilatation des artères pulmonaires.
- L'électrocardiogramme montre une déviation axiale droite.

2) *Evolution.*

A 7 mois et demi débute le travail, mais il se produit un arrêt cardiaque au moment de l'anesthésie au cyclopropane. Naissance d'un enfant viable, mais le massage cardiaque à thorax ouvert reste inefficace.

3) *Vérification anatomique.*

Poids du cœur : 320 g ; les valves cardiaques sont normales, il n'y a pas de défaut septal, le foramen ovale n'est pas perméable ; le ventricule droit est dilaté, épais de 5 mm ; l'oreillette droite est également dilatée. Il existe des plaques athéroscléreuses au niveau des artères principales ; le récurrent gauche est normal.

L'examen histologique montre de petites zones d'infarctus au niveau des poumons, un rétrécissement de la lumière des petites artères musculaires par un épaississement de la média et une prolifération endothéliale sans inflammation.

Enquête familiale.

Le malade de l'observation n° 1 a :

- un fils âgé de 27 ans qui présente un certain nombre de symptômes ressemblant à ceux de son père, mais l'examen clinique et un cathétérisme droit sont normaux à l'époque ;

- deux sœurs qui sont mortes d'affections non cardio-vasculaires ;

- 4 autres parents, 3 hommes et une femme, sont en bonne santé, sans aucun signe d'hypertension pulmonaire ;

- son père mourut à 65 ans, au cours d'un épisode douloureux thoracique ; sa mère est âgée de 65 ans et a eu une « attaque cardiaque ».

La malade de l'observation n° 2 a une fille de 9 ans qui se plaint de dyspnée d'effort. A l'auscultation, elle présente un deuxième bruit pulmonaire normal, un souffle systolique d'éjection le long du bord gauche du sternum ; la radiographie thoracique montre un segment artériel pulmonaire anormalement dilaté, mais l'électrocardiogramme est normal, ainsi que les résultats du cathétérisme droit.

PORTER (1966).

Hypertension pulmonaire primitive chez deux jumelles (38).

Obs. n° 1.

1) *Etude clinique.*

Femme de 29 ans dont l'histoire débute en octobre 1964, quatre mois après sa quatrième grossesse, par l'apparition d'une dyspnée

d'effort. Elle est hospitalisée en février 1965 et un cathétérisme montre une hypertension pulmonaire. Elle est alors traitée par anticoagulants, digitaliques et diurétiques. Son état reste satisfaisant pendant 8 mois, puis apparaissent des douleurs thoraciques, une dyspnée croissante et une cyanose intermittente qui rendent nécessaire l'hospitalisation en décembre 1965.

- A l'examen : tension artérielle à 90/70 mm Hg ; pouls à 86/mn, régulier ; respiration à 36/mn ; température à 37°. Les lèvres et les ongles sont légèrement cyanosés, les jugulaires sont dilatées avec un important reflux. Il existe un battement parasternal gauche. On entend à l'auscultation un souffle systolique 3/6 au deuxième, troisième espace intercostal gauche et un souffle diastolique au même niveau. Le foie est augmenté de volume ; il n'y a pas d'œdèmes.
- La radiographie montre une dilatation du ventricule droit et de l'oreillette droite, les poumons sont normaux.
- L'électrocardiogramme, en rythme sinusal, montre des ondes P de type pulmonaire, une hypertrophie ventriculaire droite, un bloc du premier degré.
- Les épreuves fonctionnelles respiratoires montrent une fonction ventilatoire dans les limites de la normale et l'étude du sang artériel indique : pH 7,53 ; PO_2 72 vol/100 ml ; $P CO_2$: 33 vol/100 ml.
- Un nouveau cathétérisme droit montre que le débit cardiaque a diminué, que les pressions dans le ventricule droit et l'artère pulmonaire sont les mêmes, ne se modifiant pas sous oxygène à 100 %.

Le même traitement est poursuivi.

2) Evolution.

Sortie de l'hôpital le 1^{er} février, l'état de la malade est d'abord satisfaisant, puis se détériore rapidement et aboutit à la mort.

3) Vérification anatomique.

Poids du cœur : 410 g ; hypertrophie et dilatation marquée de l'oreillette droite et du ventricule droit ; fuite tricuspidiennne telle que l'oreillette droite et le ventricule droit semblent former une chambre commune ; pas de défaut septal ; les valves cardiaques sont normales. Il existe des plaques athéromateuses au niveau des artères pulmonaires. L'artériographie *post mortem* montre un aspect en « arbre émondé » avec absence des branches artériolaires les plus petites.

L'examen histologique montre des modifications diffuses des artéioles pulmonaires avec hyperplasie de la média et épaissement de l'intima.

Obs. n° 2.

1) *Etude clinique.*

Sœur jumelle de la précédente, elle n'a aucun symptôme jusqu'à 24 ans ; à ce moment apparaît une dyspnée d'effort lors de sa troisième grossesse. Elle est alors hospitalisée.

- L'auscultation montre un deuxième bruit pulmonaire accentué, largement dédoublé.
- La radiographie pulmonaire est normale.
- L'électrocardiogramme montre une hypertrophie ventriculaire droite.

2) *Evolution.*

La malade donne naissance à un enfant mort-né le 9 octobre 1960, à la trente et unième semaine de sa grossesse, suivie d'une accentuation progressive de la dyspnée et de la cyanose avec mort subite au bout d'environ une heure.

3) *Vérification anatomique.*

Hypertrophie de la paroi ventriculaire droite, pas de défaut septal. Le poumon gauche est atelectasié secondairement au massage cardiaque.

L'examen histologique montre un épaississement et une prolifération intinale au niveau des petites artères musculaires et des artérioles, la lumière de ces vaisseaux étant souvent réduite à une tête d'épingle ; il s'y associe également une hypertrophie de la média.

L'autopsie du fœtus n'a pas été pratiquée.

L'enquête familiale.

Elle s'est avérée négative ; aucun autre cas d'hypertension pulmonaire n'est trouvé.

CZARNECKI (1966).

Hypertension pulmonaire primitive chez deux jumelles (10).

Obs. n° 1.

1) *Etude clinique.*

Femme enceinte, âgée de 24 ans, qui est hospitalisée en octobre 1960 pour début prématuré du travail. La grossesse a été bien supportée, troublée cependant par un certain degré de dyspnée. A l'examen, elle présente un tableau évident d'hypertension pulmonaire clinique ; radiologique et électrique.

2) *Evolution.*

Naissance d'un enfant prématuré et, peu de temps après, apparition d'une dyspnée croissante, d'une cyanose ; rapidement la malade ne répond plus aux questions. Une intubation trachéale est pratiquée. Après quelques minutes, se produit un arrêt cardiaque qui résiste au massage cardiaque à thorax ouvert.

3) *Vérification anatomique.*

Dilatation cardiaque ; pas de shunt ; les valves cardiaques sont normales.

Les anomalies histologiques les plus marquantes sont limitées au système vasculaire pulmonaire. Au niveau des petites artères musculaires et des artérioles, il existe une prolifération intimale accompagnée d'une hypertrophie de la média. Dans de nombreux vaisseaux, la lumière vasculaire restante est de la taille d'une tête d'épingle. Il existe également des lésions plexiformes.

Obs. n° 2.

Femme de 28 ans, jumelle de la précédente malade, qui est hospitalisée le 10 février 1965 pour bilan d'une dyspnée croissante et douleurs thoraciques, apparues depuis plusieurs mois. Peu de temps avant son hospitalisation, la malade présente de l'orthopnée et une douleur de l'hypocondre droit. On porte le diagnostic d'hypertension pulmonaire et de défaillance cardiaque droite. La malade est traitée par repos au lit, restriction sodée, diurétiques et tous les signes d'insuffisance cardiaque disparaissent.

Un mois plus tard, son état s'est à nouveau aggravé ; elle présente une asthénie marquée, des vertiges, des troubles visuels, une oppression respiratoire, ses ongles sont cyanosés.

- A l'examen : tension artérielle, 100/90 mm Hg ; les veines du cou sont turgescents ; le ventricule droit est perçu à la palpation, on n'entend pas de souffle à l'auscultation, mais la composante pulmonaire du deuxième bruit est augmentée. Le foie déborde de 6 cm le rebord costal ; il n'y a pas d'œdèmes.
- Les clichés thoraciques montrent un ventricule droit dilaté et un deuxième arc pulmonaire proéminent qui a progressivement augmenté lorsqu'on le compare aux radios antérieures.

HOOD (1968).

Hypertension pulmonaire primitive chez trois sœurs (24).

Obs. n° 1.

1) *Etude clinique.*

Femme de 36 ans, hospitalisée en février 1960 pour dyspnée d'effort. Grossesse normale un an et demi auparavant. Après cette

grossesse, apparition d'asthénie et de dyspnée. Sa tolérance à l'effort diminue peu à peu et, cinq mois avant son hospitalisation, apparaissent les premières syncopes, en escaladant une colline. Par ailleurs, toux et palpitations, mais pas de douleurs de type angineux. Auparavant une autre grossesse et une fausse couche. Hypertension artérielle passagère notée en 1955.

— A l'examen : pouls à 90/mn, régulier ; tension artérielle à 105/90 mm Hg ; cyanose périphérique, pas d'hippocratisme. Pression veineuse augmentée. A l'auscultation, souffle systolique le long du bord gauche du sternum et à l'apex ; pas de souffle diastolique ou de galop ; deuxième bruit pulmonaire claqué ; examen pulmonaire normal. Foie et rate non perçus ; pas d'œdèmes ; examen neurologique normal.

— Sur la radio : dilatation de l'artère pulmonaire.

— Sur l'électrocardiogramme : déviation axiale droite, hypertrophie ventriculaire droite, ondes T inversées sur tout le précordium et ondes P hautes.

Avant son cathétérisme, douleur bilatérale au niveau des mollets, diagnostic de thrombo-phlébite, traitement anticoagulant.

2) *Evolution.*

Deux heures après son entrée, douleur thoracique gauche, la ligature des fémorales superficielles est pratiquée. Son état se détériore, la cyanose augmente, hépatomégalie, en même temps que des clochers thermiques à 38,9-39°,4 apparaissent. Trois hémocultures sont négatives. Traitement digitalique, diurétique, 0, antibiotiques. Chute tensionnelle progressive et décès à l'hôpital le 47^e jour.

3) *Vérification anatomique.*

Hypertrophie ventriculaire droite considérable, mais valves et septum normaux, dilatation légère des branches principales de l'artère pulmonaire. L'angiographie *post mortem* montre un remplissage insuffisant des branches terminales de l'arbre artériel pulmonaire. Macroscopiquement : pas d'embol récent, de thrombose ou d'infarctus. Foie, rate dilatés, aucune thrombose des veines superficielles et profondes des jambes.

Du point de vue histologique, c'est au niveau des artères musculaires de 50 à 100 microns de diamètre que sont trouvées les modifications les plus importantes. La paroi de ces artères montre un épaississement cellulaire concentrique, fibro-élastique au niveau de l'intima qui rend compte de l'augmentation de la paroi de ces vaisseaux. La média est visible dans certains cas, mais a presque totalement disparue dans d'autres. Dans certaines artères musculaires, l'intima a subi une transformation hyaline partielle. Du fait de la prolifération intimale, la lumière de ces vaisseaux est consi-

dérablement réduite, ce qui rend compte de l'impossibilité de remplir ces vaisseaux lors de l'angiographie. Au niveau des artères élastiques, la média est modérément hypertrophiée et il existe des plaques d'athérome. Les plus petites branches musculaires et les artérioles présentent peu d'anomalies.

Aucun embol récent, aucune thrombose organisée n'est trouvée au niveau des sections de poumon qui sont faites et l'épaississement concentrique de l'intima fait penser que ces modifications ne sont pas dues à un phénomène thrombo-embolique.

Obs. n° 2.

1) *Etude clinique.*

Femme de 47 ans, hospitalisée en février 1961 pour dyspnée d'effort et périodes d'asthénie. Six mois auparavant et deux mois après une grossesse normale, apparition de dyspnée d'effort. Rapidement, elle est essoufflée pour de légers efforts et trois mois avant son hospitalisation elle présente une syncope. Une autre syncope se produit par la suite ; puis des douleurs précordiales d'effort sont notées, ainsi que de la toux ramenant des crachats blanchâtres.

- A l'examen : pouls à 106/mn, régulier ; tension artérielle à 80/60 mm Hg ; cyanose périphérique et léger hippocratisme ; pression veineuse non augmentée. A l'auscultation, souffle systolique léger aux troisième, quatrième espace gauche, deuxième bruit pulmonaire claqué ; pas de souffle diastolique ; examen pulmonaire normal ; foie à peine palpable, rate non perçue ; pas d'œdèmes ; examen neurologique normal.
- Examens de laboratoire : recherche de cellules LE négative ; test au latex négatif.
- L'examen radiologique montre une artère pulmonaire dilatée.
- Sur l'électrocardiogramme : axe électrique vertical et hypertrophie ventriculaire droite.
- Cathétérisme : pression artérielle pulmonaire à 105/55 mm Hg ; pression capillaire : 6 mm Hg ; saturation oxygénée artérielle : 94 % ; débit cardiaque à 2 l/mn.

2) *Evolution.*

La malade fait une syncope à l'hôpital après un bain chaud. Elle est mise aux anticoagulants et part chez elle. Un mois plus tard, son état est inchangé, excepté la présence d'une tension du mollet gauche et d'un œdème de la jambe gauche. Alors qu'elle était chez elle, collapsus au cours de la défécation. Décès.

Obs. n° 3.

1) *Etude clinique.*

Jeune fille de 12 ans, hospitalisée en janvier 1929 pour dyspnée. A 6 ans, après une scarlatine, apparition d'une légère dyspnée. Un an avant son hospitalisation, augmentation de la dyspnée qui s'accompagne d'une toux sèche, persistante. Cyanose. Quatre mois avant son entrée à l'hôpital, apparition de syncopes et, les trois derniers mois, la malade reste confinée au lit avec de la dyspnée et des œdèmes des membres inférieurs.

— A l'examen : cyanose et hippocratisme digital. A l'examen cardiaque : « souffle systolique et diastolique dans la région centrale », galop, râles pulmonaires et matité de la base droite ; foie atteignant l'ombilic ; ascite et œdèmes des membres inférieurs et des flancs.

— Pas de radio ni d'électrocardiogramme.

2) *Evolution.*

Traitée pour insuffisance cardiaque congestive par paracentèses et tubes de Southey, oxygène, digitale, sections veineuses et applications de sangsues. Détérioration rapide de son état, tachycardie importante, cyanose, oligurie. Mort au bout de 50 jours.

3) *Vérification anatomique.*

Ascite et épanchement pleural bilatéral, entraînant un collapsus des deux bases ; importante dilatation et hypertrophie du ventricule droit, mais ventricule gauche normal, valves cardiaques normales, pas de défaut septal ; poumons rigides, indurés, artères pulmonaires décrites comme étant « importantes et ayant l'allure de tubes rigides ». Présence de petites plaques graisseuses au niveau de l'intima des grandes artères. Congestion importante du foie.

Les sections de poumons obtenues trente-trois ans auparavant *post mortém* ont pu être réexaminées. Toutes les coupes présentent un épaississement cellulaire concentrique au niveau des artères musculaires. Souvent la couche musculaire de ces vaisseaux n'est pas identifiable et lorsqu'elle est présente, elle est atrophiée. De telles modifications s'étendent également au niveau des plus petites artères musculaires (100 microns). Il existe également une hypertrophie de la média au niveau des artères élastiques. Aucune preuve de thrombose récente ou ancienne. Ces modifications sont très semblables à celles trouvées dans l'observation 1.

L'enquête familiale :

Des renseignements ont été obtenus sur 84 parents de ces trois malades. Aucun autre cas d'hypertension pulmonaire primitive n'est

retrouvé. En outre, pas de forte incidence d'anomalies congénitales dans cette famille.

AVASTHEY (1968).

Hypertension pulmonaire primitive chez deux frères, présentant, par ailleurs, un lymphoedème des membres inférieurs et des anomalies artérioveineuses cérébro-vasculaires (1).

Obs. n° 1.

Malade âgé de 16 ans ; on note dans ses antécédents, depuis l'âge de 8 ans, des épisodes de température accompagnée de gonflement avec rougeurs des membres inférieurs. Il présente un lymphoedème des membres inférieurs.

- A l'examen : choc de la pointe dans le cinquième espace, 2 cm en dehors de la ligne médio-claviculaire. Présence d'un battement parasternal gauche. Un souffle systolique 2/6 est entendu au foyer pulmonaire. La composante pulmonaire du deuxième bruit est accentuée, mais le bruit est normalement dédoublé avec variations respiratoires. Un fort bruit systolique est perçu au niveau de la tête et sur le trajet des vaisseaux carotidiens, au niveau du cou.
- La radiographie thoracique montre une dilatation cardiaque droite, des artères pulmonaires principales élargies et une « constriction » des artères périphériques pulmonaires.
- Sur l'électrocardiogramme : hypertrophie ventriculaire droite importante.
- Le cathétérisme droit donne les résultats suivants : pression oreillette droite moyenne 2 mm Hg ; pression ventriculaire droite 115/5 mm Hg ; pression artérielle pulmonaire 115/35 mm Hg, moyenne 60 ; pression capillaire 10 mm Hg ; pression artérielle fémorale 145/65 mm Hg ; moyenne 100. Pas de shunt intracardiaque par l'étude des courbes de dilution et par l'oxymétrie. L'index cardiaque est de 3 l/mn/M2.

Obs. n° 2.

Garçon de 14 ans au moment de l'examen. On relève dans ses antécédents, à l'âge de 1 an, une hémiplegie droite qui a partiellement régressée ; des épisodes de gonflement rouge, douloureux des membres inférieurs depuis la première enfance. Il présente également un lymphoedème des membres inférieurs. En outre, hémiparésie droite résiduelle.

- A l'examen : choc de la pointe dans le cinquième espace, au niveau de la ligne axillaire antérieure ; battement parasternal gauche ; thrill systolique au niveau des deux carotides et de

l'artère sous-clavière gauche. A l'auscultation, souffle systolique 2/6 au foyer pulmonaire, restant audible sur tout le précordium ; le deuxième bruit est normalement dédoublé et la composante pulmonaire est forte. Un bruit systolique est entendu au niveau des régions temporo-pariétales. L'examen pulmonaire est normal. Il n'y a pas de signes de défaillance cardiaque.

- La radiographie thoracique montre un cœur fortement augmenté de volume et les artères pulmonaires principales sont dilatées.
- Sur l'électrocardiogramme : hypertrophie ventriculaire droite importante.
- Autres examens : fond d'œil normal. La radiographie du crâne ne montre pas d'anomalie.
- Le cathétérisme donne les résultats suivants : pression oreillette droite moyenne 4 mm Hg ; pression ventriculaire droite 180/5 mm Hg ; pression artérielle pulmonaire 186/50 mm Hg, moyenne 108 ; pression capillaire 11 mm Hg ; pression artérielle fémorale 188/68 mm Hg ; saturation oxygénée artérielle à 94 %. Chute transitoire de la pression artérielle pulmonaire systolique de 50 mm Hg après injection d'acétylcholine dans l'artère pulmonaire. Il n'y a pas de shunt intracardiaque. L'index cardiaque est de 5 l/mn/M2.

L'enquête familiale :

Dans cette famille, seuls les deux frères décrits ci-dessus présentent une hypertension pulmonaire primitive.

Par contre, la mère et 4 de ses 5 enfants présentent un lymphoedème des membres inférieurs et des anomalies artério-veineuses cérébro-vasculaires.

CHAPITRE IV

L'HYPERTENSION ARTERIELLE PULMONAIRE PRIMITIVE FAMILIALE

I - FREQUENCE

Les premières observations d'hypertension artérielle pulmonaire primitive familiale sont déjà anciennes (Clarke, 1927), et concernent des enfants. Plus tard, ces faits sont rapportés chez l'adulte plus souvent que chez l'enfant. Actuellement, on retrouve 51 cas familiaux répartis dans 20 familles. La fréquence de ces affections est donc peu importante. Elle peut cependant être sous-estimée si les antécédents familiaux sont insuffisamment précisés.

La prédominance féminine est très nette : 34 femmes et 17 hommes. Le résumé des observations de la littérature apparaît dans le tableau ci-joint.

II - L'ETUDE CLINIQUE

I) La symptomatologie

Les signes cliniques de l'hypertension artérielle pulmonaire dans ses formes familiales sont ceux de l'hypertension artérielle pulmonaire primitive.

- La dyspnée d'effort est habituellement la première manifestation. Elle apparaît insidieusement et très progressivement ; parfois cependant rapidement, sans rémission (obs. personnelle n° 3) ou avec phase de longue latence (obs. personnelle n° 4) si l'activité physique est diminuée. Elle peut exister isolément, seul signe de l'affection, toujours noté ; puis s'associe à de la fatigabilité et ultérieurement aux autres signes de l'affection. L'installation insidieuse et la progression silencieuse paraissent être les caractères les plus importants de cette dyspnée.
- Les syncopes d'effort : parfois pertes de connaissance vraies, ou simples lipothymies, elles sont encore décrites par les malades comme des « vertiges » (obs. personnelle n° 3). Présentes

OBSERVATIONS RÉSUMÉES DE LA LITTÉRATURE

AUTEURS		PARITÉ	AGE	Vérification anatomique		
CLARKE	1927	2 sœurs	5½ - 6*	+	*	
DRESDALE	1954	} mère-sœur fils	43 - 31	0	0	
			21	0		
VAN EPPS	1957	frères	6 - *	+	*	
SCHAFFNER	1958	} mère fille	56	+		
			31	+		
COLEMAN	1959	} 2 sœurs 1 frère	22 - 35	+	+	
			43	+		
HUSSON	1959	frère et sœur	4 - 3	0	+	
FLEMING	1960	} mère et enfant demi-sœur et cou- sin	32 - *	0	*	
				0	0	
VAN BOGAERT	1961	frère et sœur	12 - 5	+	0	
BOITEAU	1963	2 sœurs	28*- 44	*	+	
MELMON	1963	2 sœurs	32*- 45	*	+	
		père	65	0		
		oncle	35	+		
		grand-mère	45	+		
PARRY	1966	mère	45	+		
		2 filles	26 - 27	+	+	
KINGDON	1966	père	56	+		
		fils	22	+		
		27*	*			
ROGGE	1966	mère	48	+		
		18	+			
PORTER	1966	jumelles	24 - 29	+	+	
CZARNECKI	1968	jumelles	24 - 28	+	0	
HOOD	1968	3 sœurs	36 - 27 - 12	+	0	+
AVASTHEY	1968	2 frères	16*-14*	*	*	
OBSERVATIONS PERSONNELLES						
1 ^{re} famille : CAHEN et Coll.						
	1961	filles - mère	20 - 56	+	0	
2 ^e famille : GONIN et Coll.		frère - sœur	51 - 48	+	+	
3 ^e famille : GONIN et Coll.		2 frères	23 - 22*	0	*	
* Encore vivant lors de la publication.						
+ : Autopsie faite.						
0 : Non faite.						

dans la moitié des cas, le plus souvent à une période évoluée de l'affection, elles s'associent parfois aux douleurs thoraciques (Fleming-Boiteau-Melmon-Hood). Associées à une cyanose, elles sont très suggestives d'une forte hypertension artérielle pulmonaire ; mais il n'y a pas de corrélation évidente entre syncope d'effort et chiffres de pression dans l'artère pulmonaire, celle-ci, il est vrai, mesurée au repos. Dans trois cas de syncopes mortelles, James a rencontré à l'autopsie des lésions infarctoïdes du nœud sinusal en relation avec des altérations de l'artère afférente, de type dégénérescence granuleuse et hémorragique dans deux cas, de type hyperplasie de la média dans l'autre cas. Ces faits apportent une explication nouvelle des syncopes et de la mort subite, si commune dans les observations d'hypertension artérielle pulmonaire et suggèrent une diffusion aux artères systémiques du processus histologique rencontré au niveau des artères pulmonaires.

- Les douleurs thoraciques : douleurs médio-thoraciques calquant les caractères de l'angor coronarien, elles sont présentes dans moins d'un quart des cas. Comme les syncopes d'effort, elles se manifestent à un stade évolué de l'affection et le plus souvent dans un contexte évocateur. Plus que les syncopes d'effort, elles sont l'apanage des formes avec grande hypertension artérielle pulmonaire (Fleming, obs. n° 1 : pression artérielle pulmonaire à 105/55 mm Hg, moyenne 70 - Hood, obs. n° 2 : femme de 27 ans, pression artérielle pulmonaire à 105/53 mm Hg).
- D'autres manifestations plus rares sont signalées : toux discrète et improductive, rare (Hood, obs. n° 3). Pour Evans, elle est un facteur qui fait progresser la maladie, l'augmentation de la pression pulmonaire lors de la toux, accélérant le développement de la fibrose de l'intima sur des régions d'hypoplasie ou d'aplasie de la média des artères musculaires ; hémoptysie, rare (Van Epps-Melmon, obs. personnelle n° 5) ; voix rauque (Rogge-Schaffner), peut être par compression du récurrent par les artères pulmonaires fortement dilatées ; syndrome vasomoteur des extrémités (Rogge, obs. n° 1 - obs. personnelle n° 3).

L'examen clinique retrouve les signes du syndrome hypertensif pulmonaire. Un battement parasternal gauche peut être noté (Boiteau-Van Bogaert). A l'auscultation, on entend un éclat de B² au foyer pulmonaire dans la quasi-totalité des cas, parfois un click systolique et un dédoublement de B² par retard de la composante pulmonaire du 2^e bruit (Melmon, obs. personnelle n° 5), plus rarement un souffle systolique endapexien d'éjection pulmonaire (Porter-Hood, obs. personnelle n° 4), un souffle diastolique d'insuffisance pulmonaire (Schaffner-Porter), ou présence d'un galop droit. Ce dernier associé à un souffle d'insuffisance tricuspидienne apparaît au stade tardif de l'insuffisance ventriculaire droite. On notera encore de la cyanose,

rare à la période de début, fréquente au stade d'insuffisance ventriculaire droite ; à ce stade elle peut être intermittente, en relation avec l'effort (Evans). L'hippocratisme digital est rare (moins de 10 % des cas). La distension jugulaire est notée fréquemment avec, sur le tracé du poulx jugulaire, une onde a haute (Rogge, obs. personnelle n° 4) ; la tension artérielle est plutôt basse, avec systolique et diastolique approchant la moyenne (Melmon, obs. n° 2 : 90/65 mm Hg - Porter, obs. n° 1 : 90/70 mm Hg). La polyglobulie modérée (obs. personnelle n° 4) ou importante (obs. personnelle n° 3) n'est présente que dans la moitié des cas.

Les signes radiologiques sont communs : dilatation du tronc artériel pulmonaire et branches artérielles pulmonaires saillantes, puis plus tardivement, cardiomégalie et hyperclarté pulmonaire.

L'angiographie pulmonaire pratiquée dans certains cas (Van Epps) objective les modifications du réseau pulmonaire : dilatation de l'artère pulmonaire et de ses branches, diminution de l'arbre vasculaire à la périphérie, donnant l'aspect « d'arbre émondé » (Coleman).

L'électrocardiogramme montre la surcharge auriculaire droite, fréquente, sous la forme d'une onde PD², ample et large ; cet aspect est moins net en précordiales et constamment visible au vectocardiogramme (obs. personnelle n° 4). L'aspect d'hypertrophie ventriculaire droite s'exprime constamment par la déviation axiale droite, une onde R V¹, de grand voltage avec onde T négative en précordiales droites, évoquant la surcharge de type barrage et en précordiales gauches une onde S profonde. Les troubles du rythme auriculaire sont rares et tardifs, de mauvais pronostic ; il en est de même des troubles de conduction auriculo-ventriculaire (obs. personnelle n° 6).

II) Les examens paracliniques

— Le cathétérisme apporte la preuve de l'hypertension artérielle pulmonaire. L'élévation du régime de pression est importante (pour la pression systolique : 105 mm Hg dans l'obs. de Fleming ; 110 dans celle de Van Bogaert ; 100 dans celle de Boiteau ; 110 dans celle de Melmon), pouvant égaler ou dépasser les pressions systémiques (Van Bogaert-Melmon).

Nielsen et Fabricius, étudiant 14 cas d'hypertension pulmonaire primitive, trouvent que lorsque la pression est de 70 mm Hg, la survie moyenne est de 3 ans et demi, tandis que celle-ci n'est plus que de deux ans et demi lorsque la pression artérielle pulmonaire est supérieure à 70 mm Hg. La pression artérielle diastolique est volontiers abaissée, sans qu'il soit pour autant recueilli de souffle diastolique d'insuffisance pulmonaire au phonocardiogramme intracardiaque (obs. personnelle n° 4). La pression capillaire, lorsqu'elle peut être obtenue est normale (Van Bogaert-Boiteau-Melmon-Hood, obs. personnelle n° 5).

Au niveau auriculaire, la pression moyenne est variable, sa nette élévation, témoin d'une insuffisance ventriculaire droite, est un signe pronostique défavorable (Rogge-Kingdon).

Le cathétérisme objective encore la désaturation oxygénée du sang artériel périphérique, désaturation parfaitement corrigée par l'inhalation d'oxygène pur (Melmon, obs. personnelle n° 4). La saturation oxygénée dans l'artère pulmonaire est plus nettement abaissée avec, en conséquence, augmentation de la différence artério-veineuse.

Au repos, le débit cardiaque et l'index cardiaque sont habituellement bas (Rogge, obs. n° 3 : 1,3 l/mn/m₂ - obs. personnelle n° 4 : 1,3 l/mn/m₂). Il n'y a pas de corrélation entre index cardiaque et pression moyenne dans l'artère pulmonaire, mais il existe une corrélation négative significative entre index cardiaque et pression auriculaire droite moyenne, cette corrélation étant spécifique de l'hypertension artérielle pulmonaire primitive ou thrombo-embolique (Wade).

— Les troubles de la fonction respiratoire sont conditionnés par des voies aériennes normales, assurant une ventilation parfaite, et par une réduction du lit vasculaire pulmonaire.

Les données spirométriques sont normales ; le volume résiduel peut s'augmenter dans de faibles proportions.

L'étude de la composition des gaz alvéolaires et des gaz du sang témoigne de la réduction du temps de contact sang-oxygène, avec augmentation du gradient d'oxygène alvéolo-artériel et apparition d'un gradient de CO₂ artério-alvéolaire. Ce dernier serait pour Goff la perturbation la plus caractéristique et la plus commune à toutes les formes de maladies vaso-occlusives du poumon.

La capacité de diffusion de l'oxyde de carbone est abaissée, tant en valeur absolue que par rapport au volume alvéolaire, par diminution de surface de contact, et non par épaississement de la membrane alvéolaire.

L'étude de la compliance pulmonaire peut parfois montrer une légère diminution de l'élasticité pulmonaire par augmentation modérée des résistances non élastiques.

L'hypoxie avec hypocapnie (obs. personnelles n° 3 et 4) peut s'accompagner d'une alcalose respiratoire. La non-compensation en est accidentelle du fait de l'examen. L'abaissement de la PaCO₂ au repos va avec une hyperventilation alvéolaire. Une hyperventilation externe s'y associe, marquée et persistante, nécessitée par l'augmentation de l'espace mort.

III) L'évolution clinique

De l'apparition de la dyspnée à la mort, qui est de règle, la durée de l'affection est très variable, de 18 mois à 4 ans, sans que

ces chiffres aient de valeur absolue car il est parfois difficile de fixer le début de la maladie. Dans quelques cas, l'évolution a cependant été plus rapidement fatale (Coleman). Les manifestations cliniques, douleurs thoraciques et syncopes, n'ont pas signification absolue d'éléments péjoratifs. Après l'apparition des signes d'insuffisance ventriculaire droite, la survie dépasse rarement un an.

De nombreuses causes peuvent précipiter l'évolution :

- la grossesse et l'accouchement sont souvent l'occasion des premiers signes de l'affection ou de l'aggravation d'un tableau clinique jusque là discret (Coleman, Parry, Kingdon, Rogge, Porter) ;
- le cathétérisme (Schaffner, 1965 : 3 morts après cathétérisme ; dans ces trois cas, la pression pulmonaire était supérieure à 150 mm Hg), l'angiographie pulmonaire, une intervention chirurgicale, une biopsie pulmonaire peuvent être en cause (obs. personnelle n° 3) ;
- dans tous les cas, l'aggravation peut résulter d'un trouble rythmique, toujours mal supporté et générateur de mort subite ; d'un déséquilibre cardiocirculatoire (pour Nielsen, la vacuité abdominale après césarienne serait suivie d'un remplissage passif des veines du petit bassin, diminuant le retour veineux à l'oreillette droite et abaissant le débit cardiaque à un taux fatal) ; d'un déséquilibre respiratoire provoqué par une surinfection bronchique ;
- citons encore la possibilité de mort par dissection de l'artère pulmonaire (Rogge) et par thrombose massive d'une artère pulmonaire (obs. personnelle n° 1).

L'âge moyen de ces patients lors du décès est voisin de 30 ans ; l'évolution clinique des cas familiaux d'hypertension pulmonaire de l'adulte et de l'enfant ne présente pas de différence notable. Il n'y a pas de différence de survie significative en fonction de l'âge de survenue de l'affection.

III - LES DONNEES ANATOMIQUES ET HISTOLOGIQUES

Dans la grande majorité des cas rapportés dans le tableau ci-dessus, le diagnostic a été confirmé par la vérification anatomique : elle retrouve l'hypertrophie ventriculaire droite et l'absence d'anomalie de la voie pulmonaire et du cœur gauche. Dans un seul cas, est noté (obs. personnelle n° 1), un aspect d'infarctus pulmonaire, à la partie moyenne du poumon droit, sans thrombose intra-ventriculaire droite, ni thrombose dans les vaisseaux jambiers. Dans ce cas, le diagnostic d'hypertension pulmonaire fut cependant admis sur le caractère familial de la maladie, l'évolution clinique et les lésions histologiques rencontrées.

L'étude du réseau artériel pulmonaire est d'un grand intérêt. Elle est rendue possible par les angiographies *post mortem* (Hood) et par les injections plastiques (obs. personnelle n° 3). Elle confirme la distribution hilifuge parfaite des branches artérielles pulmonaires et leur amputation corticale, aspect très voisin de celui donné par l'angiographie *in vivo* ; elle indique l'endroit où les sections devront être faites pour l'examen histologique ; elle peut montrer l'existence d'anastomoses artérielles anormales et permet la distinction des artéριοles et des veinules. Pour Evans, elle est indispensable avant l'examen histologique.

Du point de vue histologique, on retrouve les lésions caractéristiques :

- Au niveau des gros troncs artériels - artères élastiques -, la disposition des fibres élastiques est normale, c'est-à-dire qu'elle constitue un réseau lâche noyé dans un tissu collagène abondant, les fibres élastiques n'ont pas la disposition parallèle de type aortique qui s'observe dans les hypertensions artérielles pulmonaires d'origine congénitale (Evans, Heath) et qui existe dès la naissance où n'a pas eu lieu l'involution normale des vaisseaux artériels pulmonaires. L'examen histologique retrouve encore sur ces segments vasculaires des lésions athéromateuses : l'athérome est fréquent (obs. n° 2, première famille), souvent peu marqué (Van Bogaert, Hood), mais cependant surprenant chez un individu jeune, ou même chez un enfant (Clarke) indemne par ailleurs de lésions athéroscléreuses au niveau des artères systémiques.
- Au niveau des artères musculaires, artères distales et des artéριοles - segment pré-capillaire - se situent les lésions caractéristiques constituées progressivement : hypertrophie de la média, épaississement des lames élastiques et, à un degré moindre, du tissu conjonctif péri-adventiciel ; enfin, prolifération de l'intima. Peuvent s'y associer des aspects dystrophiques avec lésions plexiformes et des nécroses intravasculaires granulomateuses. Ces formations peuvent se reperméabiliser au cours de leur évolution et ressembler à un glomérule (Parry). L'examen histologique ne permet pas de préciser si le tissu oblitérant est d'origine thrombotique ou s'il est le résultat de la prolifération intimale. Pour Kuida, ces lésions plexiformes paraissent être le résultat d'une prolifération endothéliale ; elles sont surtout notées au niveau des artères, dans lesquelles, outre un épaississement intimal, existent souvent des signes de dégénérescence de la média alors que le thrombus recanalisé, par contre, est souvent trouvé au niveau d'artères dont la média est parfaitement normale. Ces différentes lésions histologiques sont le support de l'hypertension artérielle pulmonaire primitive ; elles témoignent

d'une réduction de calibre ou d'une oblitération totale de certains vaisseaux, et donc d'une réduction peu à peu importante du lit vasculaire pulmonaire.

- Enfin, il est important de constater l'absence d'altérations du réseau capillaire - la dilatation capillaire observée dans notre cas n° 1, première famille, ne s'accompagne pas d'altérations de leur paroi - et veineux pulmonaire, bien que certains auteurs aient noté des lésions de fibrose intimale veineuse (Brewer, Evans). On montre encore que les branches intrapulmonaires des artères bronchiques sont souvent développées, spécialement au voisinage des artères et des artérioles pulmonaires oblitérées, rendant possible la présence d'anastomoses broncho-pulmonaires à ce niveau.

Une grande variabilité des lésions rencontrées selon les sujets doit encore être notée : lésions d'artérite aiguë chez certains sujets évoluant depuis peu ou, à l'inverse, réseau artériel pulmonaire absolument indemne, comme l'a observé Fowler, chez un malade de 17 ans, présentant une hypertension artérielle pulmonaire évoluant depuis cinq ans.

L'existence de lésions vasculaires en dehors du réseau artériel pulmonaire a été signalée récemment. Elle reste exceptionnelle et porte sur les artères coronaires (James) ou sur le système porte où il peut s'accompagner d'hypertension portale (Naey). L'association hypertension artérielle pulmonaire, lymphœdème des membres inférieurs et anomalies artérioveineuses cérébro-vasculaires a été également observée (Avasthey) et rapportée à une anomalie congénitale du développement mésodermique.

IV - ETUDE GENETIQUE

La répartition familiale des malades se fait selon plusieurs modalités :

- Dans une même génération, l'affection peut être présente chez deux sœurs (Clarke) ; parfois jumelles (Porter, Czarnecki), homozygotes et dont l'affection apparaît dans la même décade de vie ; deux frères dans la première enfance (Van Epps) ou adultes (obs. personnelles n° 5 et 6) ; chez un frère et une sœur (Husson, Coleman, Van Bogaert, obs. personnelles n° 3 et 4) ; chez trois sœurs (Hood).
- Elle peut se faire sur plusieurs générations : la modalité la plus fréquente est l'atteinte mère-fille (Schaffner, Rogge, obs. personnelles n° 1 et 2) ; mais elle n'est pas unique, l'atteinte père-enfants étant possible (Melmon). Dans plusieurs familles où la généalogie a pu être complétée, il apparaît que si la survenue d'une hypertension artérielle pulmo-

naire chez l'un ou plusieurs enfants s'accompagne d'une maladie de l'un des parents, cette loi n'est pas toujours respectée. Ainsi, dans nos observations personnelles n° 5 et 6, les parents sont indemnes, l'hypertension artérielle pulmonaire étant par contre possible chez un oncle et une tante ; il en est de même dans l'observation de Melmon.

Les diverses modalités de répartition familiale rendent difficile l'interprétation de la transmission de la maladie. Il y a opposition entre les familles où la maladie survient sur plusieurs générations et pour lesquelles on peut parler d'hérédité dominante (Melmon), et celles où la maladie ne s'observe que dans une seule génération, avec donc hérédité récessive (Hood). Dans cette dernière éventualité, il y a une proportion à peu près égale d'atteintes dans les deux sexes et la maladie s'y révèle précocement. Dans les familles où la maladie est retrouvée sur plusieurs générations, l'âge d'apparition est en règle plus précoce chez les enfants que chez les parents (âge moyen de 46,9 ans pour les parents, 21,9 ans pour les enfants), établissant ainsi une loi d'anticipation génétique (Melmon).

LES PROBLEMES ETIOLOGIQUES

Si l'existence de formes familiales de l'hypertension pulmonaire est établie, on reste au stade des hypothèses en ce qui concerne son étiologie. Existe-t-il une anomalie pulmonaire congénitale, initiatrice de l'affection ? La maladie pulmonaire n'est-elle que la réaction d'un viscère privilégié à une maladie générale ?

I) Dans l'hypertension artérielle pulmonaire de type primitif, — qu'elle soit familiale ou non — les bases anatomiques de l'affection sont, pour certains, dans la prolifération intimale ou dans l'hyperplasie de la média au niveau artériolaire (Berthrong), alors que pour d'autres ces mêmes lésions sont secondaires à l'hypertension artérielle pulmonaire au niveau des artères d'amont (Edwards).

Pour d'autres (Evans), il existe une faiblesse congénitale de la média responsable de la prolifération intimale de voisinage. Aux endroits de prolifération intimale correspondent des zones d'hypoplasie de la média. Cette hypoplasie de la média ne change pas, en général, l'aspect circulaire externe de l'artère, car la membrane élastique externe soutenue par l'adventice n'est pas modifiée. D'autre part, la membrane élastique interne s'approche de l'externe aux endroits d'hypoplasie de la média, devenant contiguë à elle aux endroits d'aplasie. L'hypoplasie de la média est d'autant plus marquée que la prolifération de l'intima est plus importante ; ainsi lorsque l'épaississement intimal bouche presque complètement l'artère, la média est souvent hypoplasique et même aplasique sur toute sa circonférence. L'oblitération artérielle par prolifération intimale serait à l'origine de l'hypertension artérielle pulmonaire primitive et constituerait un processus réactionnel à l'affaiblissement de la paroi par l'hypoplasie médiale.

Une autre possibilité est l'origine anastomotique de l'hypertension artérielle pulmonaire. Brinton (1950) et Froment (1954) ont proposé comme explication la présence de communications broncho-pulmonaires anormales. Un développement excessif de telles anastomoses peut, en effet, être à l'origine d'une élévation locale de la pression pulmonaire comme l'a montré Liebow (1950) chez un patient atteint de bronchectasies segmentaires. Les partisans de cette explication suggèrent que des anastomoses importantes permettraient un

accroissement du débit sanguin dans la petite circulation, ce qui entraînerait une hypertension pulmonaire. Mac Michael (voir Forbes 1953) et Evans (1957) estiment cependant que ces communications anormales ne sont pas suffisantes pour entraîner une telle élévation de débit ; le fait que le calibre des artères bronchiques extra-pulmonaires n'est pas accru dans le cas où elles existent, plaide également contre l'hypothèse d'un accroissement du flux sanguin pulmonaire. Il convient d'ajouter que, même s'il en était ainsi, les conséquences ne seraient pas plus importantes que celles résultant de la présence d'un canal artériel à débit modéré (Evans, 1957). D'autre part, ces anastomoses restent sur le plan histologique très difficile à établir.

Dans les cas sans lésions histologiques, on s'oriente vers un trouble fonctionnel, sans doute alors d'origine congénitale, caractérisé par un tonus artériolaire augmenté, soit en permanence, soit de façon intermittente et entraînant des « spasmes » au niveau des artéioles. Au début, l'hypertension n'aurait aucune traduction anatomique. Ceci est peut-être corroboré par les observations de Sleeper, de Fleming qui montrent la labilité de l'hypertension pulmonaire au début et sa fixité en cours d'évolution ; l'observation de Rogge, d'une fillette de 9 ans, ayant un tableau évident d'hypertension pulmonaire et chez laquelle les pressions pulmonaires mesurées par cathétérisme sont normales ; l'observation Fowler déjà citée ; les deux observations d'Evans où l'autopsie n'a montré aucune lésion de l'arbre artériel pulmonaire mais dans lesquelles l'artériogramme a objectivé une réduction de moitié du calibre vasculaire, suggérant une incapacité de l'arbre artériel à se dilater. Les contractions artériolaires répétées entraîneraient par la suite les modifications structurales précédemment décrites. A l'appui de cette thèse citons l'expérience de Barnard (1954) qui obtient une fibrose intimale concentrique après avoir créé un vaso-spasme prolongé chez le lapin ; enfin l'association à un syndrome de Raynaud est pour certains en faveur d'une origine fonctionnelle traduisant l'hyperactivité généralisée du système nerveux sympathique. En fait, ceci indique tout au plus que des troubles fonctionnels sont sans doute capables d'entraîner secondairement des lésions anatomiques, mais un éventuel dérèglement du tonus artériolaire reste à l'état d'hypothèse et sa cause, en tous cas, est inconnue.

II) L'existence de lésions inflammatoires artérielles pulmonaires et de lésions des artères systémiques de même taille, a suggéré la recherche d'une maladie générale à retentissement surtout pulmonaire, maladie du collagène (Rawson) ; maladie auto-immune (Farrar) ; maladie allergique (Edwards). En fait, les aspects histologiques d'artérielle pulmonaire atteint 100 mm Hg de pression systolique (Evans), ce qui semble enlever toute orientation spécifique à de telles constatations.

CONCLUSIONS

Nous avons étudié l'hypertension artérielle pulmonaire primitive familiale, à propos de six observations personnelles et de celles publiées dans la littérature, soit cinquante et un cas familiaux répartis dans vingt familles ; cette affection est donc exceptionnelle avec une prédominance féminine très nette.

Le tableau clinique de ces formes familiales est stéréotypé et ne se sépare pas de celui de l'hypertension artérielle pulmonaire primitive, conditionné par la réduction progressive du lit vasculaire pulmonaire.

Au cathétérisme, on retrouve toujours une pression artérielle pulmonaire élevée à laquelle s'oppose une pression « capillaire » restée dans les limites de la normale.

L'étude histologique du réseau artériel pulmonaire, au niveau des gros troncs artériels, révèle des structures élastiques du type rencontré dans les hypertensions artérielles pulmonaires acquises et des lésions d'athérome. Au niveau des artères musculaires, on rencontre les lésions caractéristiques : hypertrophie de la média, épaississement des lames élastiques, prolifération de l'intima. Ces lésions dystrophiques d'importance variable pouvant aller jusqu'à la réalisation d'aspect angiomatoïde ou d'obstruction scléreuse totale.

Le diagnostic différentiel avec le cœur pulmonaire embolique est très difficile et essentiel, et il est des cas d'où l'on ne peut tirer, même de l'examen anatomopathologique, de conclusion formelle.

L'étude de la répartition familiale des malades permet de parler d'hérédité dominante lorsque la maladie survient sur plus d'une génération, et dans ce cas une loi d'anticipation génétique peut être établie, d'hérédité récessive lorsqu'elle ne s'observe que dans une seule.

Les problèmes étiologiques ne sont pas résolus ; il est impossible de dire actuellement si l'on a affaire à une maladie congénitale du vaisseau pulmonaire ou à des lésions vasculaires secondaires à une maladie générale.

En pratique, la découverte d'une hypertension artérielle pulmonaire de type primitif devra entraîner dans une famille l'examen et la surveillance de chacun de ses membres, à la recherche d'une forme familiale.

Vu :

Le 23 février 1970.

Le Président de Thèse,

H. JALLUT

Vu :

Le 24 février 1970.

Le Doyen,

G. MEYNIEL.

Vu et permis d'imprimer :

N° M 10/70

Le 20 mars 1970

Le Doyen,

G. MEYNIEL.

BIBLIOGRAPHIE

1. - AVASTHEY P. et ROY S. B. : « *Primary pulmonary hypertension, cerebro-vascular malformation and lymphoedema feet in a family* ». - Brit. Heart J. 30, 769, 1968.
2. - BERTHRONG M. et COCHRAN T. H. : « *Pathological findings in nine children with « primary » hypertension* ». - Bull. John Hopkins Hosp. 97, 69, 1955.
3. - BOITEAU G. M., LIBANOFF A. J. : « *Primary pulmonary hypertension : familial incidence* ». - Angiology 14, 260, 1963.
4. - BRENNER D. : « *Pathology of the vessels of the pulmonary circulation. IV. Primary pulmonary vascular sclerosis* ». - Arch. Intern. Med. 56, 976, 1935.
5. - BRENNER D. B. et HUMPHREYS D. R. : « *Primary pulmonary hypertension with obstructive venous lesions* ». - Brit. Heart J. 22, 445, 1960.
6. - BROUSTET P., BRICAUD M., CABANIEU G., HULLON P., COTTIN D., MATHE P. : « *Etude de l'hémodynamique et de la fonction pulmonaire chez deux malades atteints d'hypertension artérielle pulmonaire* ». - Arch. Mal. cœur 51, 528, 1958.
7. - CAHEN P., GONIN A., FROMENT R., DALLOZ C. : « *Hypertension pulmonaire primitive chez la mère et la fille* ». - Arch. Mal. cœur 54, 95, 1961.
8. - CLARKE R. C., COOMBS C. F., HADFIELD G., ET TODD A. T. : « *On certain abnormalities, congenital and acquired, of pulmonary artery* ». - Quart. J. Med 21, 51, 1927.
9. - COLEMAN P. N., EDMUNDS A. W. B., et TREGILLUS J. : « *Primary pulmonary hypertension in three sibs* ». - Brit. Heart J. 21, 81, 1959.
10. - CZARNECKI S. W., ROSENBAUM H. M., WACHTEL H. D. : « *The occurrence of primary pulmonary hypertension in twins with a review of etiological considerations* ». - Am. Heart J. 75, 240-246, 1968.
11. - DELAYE J., LOIRE R., BRUNE J., DALLOZ C., DELAHAYE J.-P. et GONIN A. : « *L'hypertension artérielle pulmonaire primitive familiale* ». - Cœur Méd. Int. 8, 31-45, 1969.

DEXTER L., HAYNES F. W., KUIDA H., RABINOWITZ M. et RAPAPORT E. : « *Primary pulmonary hypertension* ». - II^e Congrès Mondial de Cardiol. WASHINGTON, 1954.
12. - DRESDALE D. T., MICTOM R. J., SCHULTZ M. : « *Recent studies in primary pulmonary hypertension including pharmacodynamic observations on pulmonary vascular resistance* ». - Bull. N. Y. Acad. Med. 30, 195, 1954.
13. - EDWARDS J. E. : « *L'hypertension pulmonaire d'origine cardiaque et pulmonaire : anatomie pathologique* ». - Acq. Nouv. en Path. Cardiovasc. 9, 221, 1966.
14. - EVANS W., SHORT D. S., BEDFORD D. E. : « *Solitary pulmonary hypertension* ». - Brit. Heart J. 18, 93, 1956.
15. - FARRAR J. F. : « *Idiopathic pulmonary hypertension* ». - Am. Heart J. 66, 128, 1960.
16. - FLEMING H. : « *Primary pulmonary hypertension in eight patients including mother and her daughter* ». - Australasian Ann. Med. 9, 18, 1960.

17. - FOWLER N. O., BLACK-SCHAFFER B., SCOTT H. C. et GUERON M. : « *Idiopathic and thromboembolic pulmonary hypertension* ». - Am. J. of Med. 40, 331, 1966.
18. - FROMENT R., GALY P., TOLOT F., CAHEN P., CARDERE J. et UGNAT F. A. : « *Hypertension ou dilatation artérielle pulmonaire primitive et communication entre artères bronchiques et pulmonaires* ». - Rev. LYONN. Med. 3, 253, 1954.
19. - GALY P., LOIRE R. : « *L'anatomo-pathologie des vaisseaux pulmonaires dans les affections pulmonaires et cardio-circulatoires* ». - Le poumon et le cœur 22, 725, 1966.
20. - GIRAUD G., LATOUR M., PUECH P., ROUJON J. : « *Hypertension artérielle pulmonaire primitive* ». - Arch. Mal. Cœur 50, 1102, 1957.
21. - GOFF A. M., GAENSLER E. A. : « *Primary (idiopathic) pulmonary hypertension* ». Med. Thor. (Basel): 22, 530-545, 1965.
22. - HEATH D., WHITAKER W., BROWN J. W. : « *Idiopathic pulmonary hypertension* » Brit. Heart J 18, 83, 1956.
23. - HEATH D. et EDWARDS J. E. : « *Configuration of elastic tissue of pulmonary trunk in idiopathic pulmonary hypertension* ». - Circulation 21, 59, 1960.
24. - HOOD W. B., SPENCER H., LASS R. W., DALEY R. : « *Primary pulmonary hypertension : familial occurrence* ». - Brit. Heart J. 30, 336, 1968.
25. - HUSSON G. S., WYATT T. C. : « *Primary pulmonary obliterative vascular disease in infants and young children* ». - Pediatrics 23, 493, 1959.
26. - JAMES T. H. : « *On cause of syncope and sudden death in primary pulmonary hypertension* ». - Am. Int. Med. 56, 252-264, 1962.
27. - KATZ A., BERNARD R., DENOLIN H., ENGLERT M. et LEQUIME J. : « *L'hypertension pulmonaire primitive. Etude clinique et physiopathologique* ». - Acta cardiol. 16, 507, 1961.
28. - KINGDON H. S., COHEN L. S., ROBERTS W. C. et BRAUNWALD E. : « *Familial occurrence of primary pulmonary hypertension* ». - Arch. Intern. Med. 118, 422, 1956.
29. - KUIDA H., DAMMING G. J., HAYNES F. W., RAPAPORT E. et LEWIS DEXTER H. : « *Primary pulmonary hypertension* ». - Am. J. Med. 23, 166, 1957.
30. - JOUVE A., PAYAN H., GIRARD R., TORESANI J. et GABRIEL J. : « *L'hypertension pulmonaire primitive (à propos de 5 observations)* ». - Marseille Med. I, 1, 1963.
31. - LANGE F. : « *Die essentielle hypertonie des lungens trombahn und ihr familiäres workommen* ». - Dtsch. Med. Wschr. 73, 322-326, 1948.
32. - Mc GUIRE J., SCOTT R. C., HELM R. A., KAPLAN S., GALL E. A., BREHL J. P. : « *Is there an entity primary pulmonary hypertension ?* ». - Arch. Int. Med. 99, 917, 1957.
33. - MELMON K. L., BRAUNWALD E. : « *Familial pulmonary hypertension* ». - New Engl. J. Med. 269, 770, 1963.
34. - MONCKEBERG, 1907, cité par GALY et LOIRE.
35. - NAEY R. L. : « *Primary pulmonary hypertension with coexisting portal hypertension* ». - Circulation 22, 376, 1960.
36. - NIELSEN C. C. et FABRICIUS J. : « *Primary pulmonary hypertension* ». - Acta Med. Scand. 170, 731, 1961.
37. - PARRY W. R. et VEREL D. : « *Familial primary pulmonary hypertension* ». - Brit. Heart J. 28, 193, 1966.

38. - PORTER C. M., CREECH B. J., BILLINGS T. : « *Primary pulmonary hypertension occurring in twins* ». - Arch. Int. Med. 120, 224-229, 1967.
39. - RAWSON A. J. et WOSKE H. M. : « *A study of etiological factors in so called primary pulmonary hypertension* ». - Arch. Int. Med. 105, 81, 1960.
40. - ROGGE J. D., MISHKIN M. E. et GENOVESE P. D. : « *The familial occurrence of primary pulmonary hypertension* ». - Ann. Intern. Med. 65, 672, 1966.
41. - SCHAFFNER F. : « *Clinico pathological conference* ». - J. Mount Sinai Hosp. 25, 479, 1958.
42. - SHEPHERD J. T., EDWARDS J. E., BURCHELL H. B., SWAN H. J. C. et WOOD E. H. : « *Clinical, physiological and pathological consideration in patients with idiopathic pulmonary hypertension* ». - Brit. Heart J. 18, 70, 1956.
43. - SOULIE P., TRICOT R., DIMATTEO J. et SILVESTRE J. : « *L'hypertension artérielle pulmonaire primitive* ». - Bull. Mem. Soc. Med. Hôp. Paris, 19 et 20, 629, 1953.
44. - VAN BOGAERT A., WAUTERS J., TOSETTI R. et d'HEER H. : « *Familial primary pulmonary hypertension* ». - Arch. Mal. Cœur 54, 1185, 1961.
45. - VAN EPPS E. F. : « *Primary pulmonary hypertension in brothers* ». - Am. J. Roent, 78, 471, 1957.
46. - WANG Y., FROM A. H. L., KHIVIT W., SEGAL M. A. et EDWARDS J. E. : « *Disseminated pulmonary arterial thrombosis associated with thrombocytopenia : occurrence in identical twins* ». - Circulation 32, suppl. II, 215, 1965.
47. - WOOD P. M. : « *Primary pulmonary hypertension* ». - In disease of the heart and Circulation LONDON, Eyre, 3 Spottiswoode 1956.

TABLE DES MATIÈRES

	Pages
INTRODUCTION	21
CHAPITRE I - LE SYNDROME HYPERTENSION PULMONAIRE	23
I. Etude clinique	23
1°) <i>La symptomatologie fonctionnelle.</i>	
2°) <i>La symptomatologie physique.</i>	
3°) <i>Les signes radiologiques.</i>	
4°) <i>Les signes électriques.</i>	
II. Evolution	26
III. Etiologie	26
CHAPITRE II - HYPERTENSION ARTERIELLE PULMONAIRE PRIMITIVE	27
CHAPITRE III - OBSERVATIONS D'HYPERTENSION PULMONAIRE PRIMITIVE FAMILIALE	31
I. Observations personnelles	31
II. Observations de la littérature	48
CHAPITRE IV - L'HYPERTENSION ARTERIELLE PULMONAIRE PRIMITIVE FAMILIALE	89
I. Fréquence	89
II. L'étude clinique	89
1°) <i>La symptomatologie.</i>	
2°) <i>Les examens paracliniques.</i>	
3°) <i>L'évolution clinique.</i>	
III. Les données anatomiques et histologiques	94
IV. Etude génétique	96
CHAPITRE V - LES PROBLEMES ETIOLOGIQUES	99
CONCLUSIONS	101

